

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Estudio clínico-biológico de los tumores de la región pineal

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Josefa Ramiro Hernández

Madrid, 2015

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**ESTUDIO CLINICO-BIOLOGICO DE LOS
TUMORES DE LA REGION PINEAL**

Tesis Doctoral

Josefa Ramiro Hernández

1989



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5319749905

PRESENTACION Y AGRADECIMIENTOS

Cuando se juzga una Tesis Doctoral, suele ser norma que los miembros del tribunal comenten, en sus deliberaciones, las conveniencias, méritos y excelencias de las Tesis experimentales frente a las Tesis clínicas.

Esta consideración fue valorada por nosotros al plantearnos la realización de nuestra Tesis Doctoral, sobre todo disponiendo de numerosas facilidades para realizar un trabajo experimental, tanto por tener a nuestra disposición las instalaciones del Centro donde trabajamos, como por contar con el apoyo y colaboración de un grupo de profesionales y amigos que ya ha realizado importantes aportaciones a la neuropatología experimental.

Sin embargo, a los que a la vez sufrimos y disfrutamos de una Neurocirugía que es, ante todo y sobre todo, un contacto diario con nuestros pacientes y su enfermedad, nos resulta más gratificante, aunque tal vez más incómodo, reconsiderar críticamente nuestras actuaciones terapéuticas, aprender de ellas y de las de los demás, y plantearnos actitudes futuras para el mejor manejo de nuestros enfermos.

Es por ello por lo que, a pesar de todo, hemos querido presentar como Tesis Doctoral, un trabajo que recoge y analiza nuestra experiencia personal, y la de aquellos que nos han ayudado, en un campo de la Neurocirugía sujeto a continua controversia, como es el de los tumores de la región pineal.

La complejidad del tema, con obvias discrepancias de criterios diagnósticos y terapéuticos, nos ha obligado a una exhaustiva revisión de la bibliografía existente, única forma de poder sumar experiencias y de poder establecer como ciertos aquellos datos que,

en la mayor parte de las series publicadas, no pasan de ser meras impresiones por el corto número de casos evaluados.

Admitimos de entrada la posible crítica de que bien poco podemos aportar al conocimiento de un tema clínico, sobre el que personas autorizadas publican cada día nuevos datos, en número que supera ampliamente nuestra capacidad de lectura. No obstante, creemos que el objetivo prioritario de una Tesis Doctoral no debe ser hacer magníficas aportaciones, sino más bien obtener la experiencia y el rigor científico necesarios para poder manejar las variables biológicas a las que nos enfrentamos en nuestro trabajo cotidiano, al objeto de extraer de ellas conclusiones y enseñanzas para nuestras actuaciones futuras.

En base a este planteamiento, hemos rechazado la oportunidad, también a nuestro alcance, de analizar una serie de casos manejados en su totalidad por un único neurocirujano, o cuando menos por un único grupo de ellos, pues esto podría tener el riesgo de que, indirectamente, el presente trabajo pudiera convertirse en una simple alabanza o crítica al buen o mal hacer quirúrgico de un determinado Servicio.

Por el contrario, hemos querido recoger casos procedentes de dos diferentes Servicios, manejados a veces con distintos criterios, e incluso algunos (los manejados personalmente por la autora del trabajo) sin un claro criterio establecido.

Somos conscientes de que la incorporación de nuestros casos a la serie neuroquirúrgica de la Clínica Puerta de Hierro, puede privar a esta última de conocer, por el presente trabajo, sus resultados reales en el manejo de los tumores de la región pineal, pero creemos que ello puede servir como factor de corrección, ante el hecho de que la amplia experiencia de la Clínica Puerta de Hierro en estas lesiones, obviamente no es representativa de la que poseemos en la mayor parte de los servicios neuroquirúrgicos de nuestro país.

En cuanto a las personas que han hecho posible la realización del presente trabajo, queremos agradecer en primer lugar al Prof. Gonzalo Bravo, que nos haya permitido utilizar parte de su enorme experiencia personal, ya que la mayor parte de los pacientes analizados en la presente Tesis proceden de su Servicio.

En segundo lugar quiero agradecer a mi maestro, el Prof. D. Pablo Peraita Peraita, no solo mi formación neuroquirúrgica, sino sobre todo, sus enseñanzas de humildad y de autocrítica en el desempeño de nuestra especialidad.

La Dra. Magallón, del Servicio de Radioterapia Oncológica de la Clínica Puerta de Hierro, nos ha proporcionado importantes datos sobre el seguimiento de los pacientes incluidos en nuestro estudio.

Igualmente, el Dr. Estrada, del Servicio de Endocrinología de la Clínica Puerta de Hierro, nos ha facilitado numerosos datos de la evaluación endocrinológica de los pacientes.

A los Profs. Santiago Coca y Santiago Oya he de agradecer su ayuda en algunos de los aspectos anatomopatológicos del presente trabajo, que han sido llevados a cabo en el laboratorio de neuropatología del Hospital Central del Ejército del Aire y en el Centro de Microscopía Electrónica de la Universidad Complutense.

Por último, de un modo especial, he de agradecer al Prof. Vaquero su inestimable estímulo para llevar a cabo nuestro trabajo. Sin su dirección y constante supervisión, en los últimos tres años, esta Tesis nunca se hubiera realizado.

DEDICATORIA

A mis padres, a mi marido,
y en especial a mis hijas,
quienes han tenido que
sufrir la realización de esta
Tesis.

INDICE

	<u>PAGINA</u>
I. INTRODUCCION	2.
I.1. <u>ASPECTOS ANATOMICOS Y FISIOLÓGICOS DE LA GLANDULA PINEAL</u>	8.
I.1.a. ANATOMIA	8.
I.1.b. FISILOGIA	19.
I.1.c. SIGNIFICADO CLINICO DE LAS HORMONAS PINEALES EN EL HOMBRE	33.
I.2. <u>ANATOMIA PATOLOGICA DE LOS TUMORES DE LA REGION PINEAL</u>	40.
I.2.a. Germinomas	47.
I.2.b. Coriocarcinoma	51.
I.2.c. Tumor del seno endodermal	52.
I.2.d. Carcinoma embrionario	53.
I.2.e. Teratomas	54.
I.2.f. Tumores del parénquima pineal	55.
I.2.g. Quistes dermoides y epidermoides	67.
I.2.h. Meningiomas	68.
I.2.i. Metástasis	69.
I.2.j. Melanoma primario de la región pineal	69.
I.2.k. Quistes aracnoideos y ependimarios	70.

	<u>PAGINA</u>
I.2.1. Miscelánea	70.
I.3. <u>ASPECTOS CLINICOS GENERALES DE LOS PROCESOS EXPANSIVOS DE LA REGION PINEAL</u>	72.
I.3.a. EDAD	72.
I.3.b. SEXO	73.
I.3.c. FRECUENCIA	74.
I.3.d. MANIFESTACIONES CLINICAS	81.
I.4. <u>PRINCIPALES METODOS DE DIAGNOSTICO EN LOS TUMORES DE LA REGION PINEAL</u>	102.
I.4.a. MARCADORES TUMORALES	102.
I.4.b. TECNICAS RADIOLOGICAS Y POR IMAGEN	107.
I.4.c. ESTUDIOS RADIOISOTOPICOS	112.
I.4.d. CITOLOGIA DEL LCR	112.
I.5. <u>PECULIARIDADES CLINICAS Y DIAGNOSTICAS DE LOS PRINCIPALES TIPOS DE TUMOR DE LA REGION PINEAL</u>	114.
I.5.a. Germinomas	114.
I.5.b. Carcinoma embrionario	116.
I.5.c. Tumor del seno endodermal	118.
I.5.d. Coriocarcinoma	119.
I.5.e. Teratomas	120.
I.5.f. Pineocitomas	121.
I.5.g. Pinealoblastomas	122.

	<u>PAGINA</u>
I.5.h. Astrocitomas	122.
I.5.i. Ependimomas	123.
I.5.j. Quistes epidermoides	123.
I.5.k. Meningiomas	124.
I.5.l. Hamartomas vasculares	125.
I.5.m. Quistes aracnoideos	126.
I.6. <u>PAUTAS GENERALES DE TRATAMIENTO EN LOS TUMORES DE LA REGION PINEAL</u>	128.
I.6.a. TRATAMIENTO QUIRURGICO	128.
I.6.b. BIOPSIA ESTEREOTAXICA	140.
I.6.c. TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA	141.
I.6.d. TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO	146.
II. OBJETIVOS	157.
III. MATERIAL Y METODOS.	159.
III.1. <u>RESUMEN DE CASOS CLINICOS</u>	160.
III.2. <u>METODOLOGIA</u>	173.
IV. RESULTADOS	175.
IV.1. <u>INCIDENCIA</u>	176.
IV.2. <u>FRECUENCIA RELATIVA</u>	176.
IV.3. <u>EDAD</u>	181.
IV.4. <u>SEXO</u>	188.

	<u>PAGINA</u>
IV.5. <u>TIEMPO DE EVOLUCION PREVIO AL DIAGNOSTICO</u>	190.
IV.6. <u>MANIFESTACIONES CLINICAS</u>	191.
IV.7. <u>METODOS DIAGNOSTICOS</u>	215
IV.7.a. ESTUDIO DE MARCADORES TUMORALES	215.
IV.7.b. DIAGNOSTICO RADIOLOGICO Y POR IMAGEN	217.
IV.7.c. CITOLOGIA DE LCR	225.
IV.7.d. ESTUDIOS ANATOMOPATOLOGICOS	226.
IV.8. <u>TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN LA SERIE</u>	231.
IV.9. <u>SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DE LA SERIE</u>	234.
ICONOGRAFIA	236.
V. DISCUSION	258.
V.1. <u>INCIDENCIA DE LOS TUMORES DE LA REGION PINEAL EN NUESTRO ENTORNO GEOGRAFICO</u>	259.
V.2. <u>CLASIFICACION ANATOMOPATOLOGICA DE LOS TUMORES DE LA REGION PINEAL</u>	261.
V.3. <u>FRECUENCIA RELATIVA DE LOS DIFERENTES TUMORES DE LA REGION PINEAL</u>	275.
V.4. <u>DATOS CLINICOS DE LOS DIFERENTES PROCESOS EXPANSIVOS DE LA REGION PINEAL</u>	281.
V.4.a. EDAD	281.
V.4.b. SEXO	294.

	<u>PAGINA</u>
V.4.c. TIEMPO DE EVOLUCION PREVIO AL DIAGNOSTICO	298.
V.4.d. SINTOMAS Y SIGNOS	299.
V.5. <u>DIAGNOSTICO RADIOLOGICO Y POR IMAGEN</u>	306.
V.5.a. RADIOLOGIA SIMPLE	306.
V.5.b. MIELOGRAFIA	308.
V.5.c. ANGIOGRAFIA	308.
V.5.d. TAC	312.
V.5.e. RESONANCIA MAGNETICA	317.
V.6. <u>VALOR DE LA CITOLOGIA DEL LCR</u>	318.
V.7. <u>VALOR DE LOS MARCADORES TUMORALES</u>	319.
V.8. <u>PAUTAS DE TRATAMIENTO EN LOS TUMORES DE LA REGION PINEAL</u>	325.
V.8.a DERIVACIONES	325.
V.8.b. BIOPSIA ESTEREOTAXICA	330.
V.8.c. CIRUGIA DIRECTA	332.
V.8.d. RADIOTERAPIA	338.
V.8.e. QUIMIOTERAPIA	346.
V.8.f. RESUMEN DE MANEJO TERAPEUTICO	351.
VI. CONCLUSIONES	356.
VII. BIBLIOGRAFIA	360.

".....Never succeeded in exposing a pineal tumor sufficiently well to justify an attempt to remove it".

(Harvey Cushing, 1932).

".....It is better to have a living patient, restored to good health, whose diagnosis lacks the stamp of certainty the microscope provides, than it is to have beautiful microphotographs from postmortem specimens"

(Leo M. Davidoff, 1967).

".....With the use of the operating microscope, a variety of malignant as well as benign lesions of the pineal region can be excised safely"

(Edward A. Neuwelt, 1984)

I. INTRODUCCION

Las primeras descripciones acerca de la pineal, o epífisis, parecen deberse a HEROFILO DE ALEJANDRIA (325-280 a J.C.), quien supone que este órgano funcionaría como un esfínter que regula los pensamientos. La situación anatómica de la pineal controlaría el paso de sustancia desde el III al IV ventrículo. Esta sustancia sería el "neuma psychicon" o "spiritus animalis", que procede por transformación, en los ventrículo laterales, del "neuma zooticon" o "spiritus vitalis", que, presente en la sangre es trasladado al cerebro por el corazón y grandes vasos.

GALENO (130-200) llama a la epífisis "konarium", ya que, al menos en algunos mamíferos, tiene forma de piña, atribuyéndole la función de una glándula linfática. El término sobrevive en la denominación de "nervios conarios" con que se conocen los nervios de la epífisis. La palabra pineal deriva del latín "pinea", que significa piña.

VESALIO (1515-1564) describe la topografía de la pineal. DESCARTES (1596-1650), en su libro "De Homine" considera la pineal como el lugar donde reside el alma y señala que en su interior se separan de la sangre pequeñas partículas que, tras transformarse en "espíritus animados", se distribuyen por el sistema ventricular, a los nervios huecos de la perifería del organismo. Pensaba que estos "espíritus animados" representaban un fluido que constituía el principio psíquico y somático, y en el que residía la capacidad imaginativa y la consciencia.

DRELINCOURT, en 1717, es el primero en describir una pineal aumentada de tamaño.

La primera descripción de un tumor pineal parece deberse a BLANE (1800), pero la histología de esta tumoración es desconocida. Es en 1875, cuando WEIGERT descubre un teratoma de la región pineal, siendo éste el primer tumor de esta zona bien documentado. En 1889, HEUBNER publica el caso de un niño con un tumor de la región pineal que presentaba signos de desarrollo sexual prematuro, y en 1896, GUTZEIT describe la asociación de un teratoma pineal con maduración precoz de genitales externos, relación que se

confirmaría posteriormente, en otras observaciones (Von FRANKL-HOCHWART, 1909; PELLIZI, 1910).

La primera publicación de un tumor cursando con hipogenitalismo se debe a NEUMANN (1901). En 1906, ASKANAZY describe un coriocarcinoma de la región pineal asociado a desarrollo sexual precoz, pensando que esta se debe a la secreción de sustancias químicas por el tumor.

El primer intento de extirpación de un tumor pineal parece deberse a HORSLEY (1905) utilizando, sin éxito, un abordaje infratentorial supracerebeloso, por lo que, tras su experiencia, recomienda la vía supratentorial. En 1911, KRAUSE aconseja la vía infratentorial supracerebelosa. BRUNNER, tras utilizar esta vía de abordaje en 1911, emplea por vez primera, en 1912, el abordaje transcalloso.

En el mismo año, MARBURG emite la hipótesis de que la pineal es un órgano endocrino que inhibe la función del hipotálamo y, por tanto, del sistema reproductor. El mismo MARBURG, en 1930, otorga el nombre de pubertad precoz al síndrome clínico que se caracteriza por desarrollo precoz de órganos sexuales primarios y secundarios, y que tiene lugar, preferentemente en varones, en asociación con un tumor de la región pineal.

En 1917, Mc CORD y ALLEN, administran extractos de pineal a anfibios, observando que se produce un aclaramiento de la piel.

En 1921, DANDY publica su experiencia en tres casos de tumor pineal utilizando la vía transcallosa.

En 1925, HORRAX y BAILEY comienzan las descripciones histológicas de los tumores pineales.

Se atribuye a PEET (1927) el primer éxito quirúrgico en un paciente al cual se le extirpó totalmente un tumor fibroso y que fue sometido posteriormente a radioterapia. Sin embargo, parece ser que KRAUSE ya había presentado, en 1913, ante la Sociedad Médica de Berlín, un

niño de 10 años de edad, al que, 6 meses antes, le había extirpado un tumor pineal de 4 cm de diámetro (PENDL, 1984).

En 1931, Van WAGENEN emplea, para el abordaje de la región pineal, la vía transcortical transventricular. En 1932, FOERSTER utiliza un abordaje occipital, ya propuesto también por TANDLER y RANZI, en 1920. En el mismo año, COOPER publica su pequeña serie de quistes de la región pineal.

En 1944, RUSSELL señala que los hasta entonces llamados "pinealomas" son en realidad teratomas atípicos, y en 1947, FRIEDMAN, los denomina germinomas, término que ha obtenido general aceptación.

En 1948, TORKILDSEN aconseja la derivación ventrículo-cisternal como método paliativo, en lugar de la cirugía directa, de las neoplasias del III ventrículo.

En 1950, HORRAX recomienda el tratamiento conservador para los tumores de la región pineal, con descompresión y radioterapia.

En estos años, los resultados del tratamiento quirúrgico son desalentadores. RUSSELL y SACHS, en 1943, recogen una mortalidad del 90 %, DANDY (1945), del 20 %, RAND y LEMMEN (1953), del 70 %, y RINGERTZ y COLS. (1954), revisando la serie de OLIVECRONA, encuentran una mortalidad quirúrgica del 58.8 %.

Durante las décadas de los 50 y 60 se produce un gran avance en el conocimiento de la bioquímica, farmacología y endocrinología de la glándula pineal. Se demuestra que la pinealectomía tiene efecto gonadotrófico en roedores (SIMONNET y COLS, 1951; KITAY, 1954) y que los extractos de la pineal tienen un efecto antigonadotrófico (WURTMAN y COLS, 1959, 1961).

Se comprueba también que la estimulación luminosa ejerce una acción gonadotrófica (WURTMAN y COLS, 1961; FISKE, 1941) y la oscuridad, un efecto contrario (FISKE, 1941). En 1958, LERNER y COLS., aíslan y caracterizan una supuesta hormona pineal, a la cual

llaman melatonina. En 1959, LERNER y CASE demuestran que la melatonina aclara la piel de los anfibios. Tras la publicación de estos trabajos, parece evidente que la melatonina es la hormona antigonadotrófica pineal, bloqueando su administración los efectos de la pinealectomía (WURTMAN y AXELROD, 1965). En 1961, WURTMAN y COLS., señalan que la pineal ejerce sus efectos a través de la hipófisis, y en 1966, CLEMENTI y COLS., y en 1968 FRASCHINI y COLS., deducen de sus trabajos que esta acción sobre la hipófisis se ejerce a través de centros hipotalámicos, tal vez por inhibición de la síntesis y liberación de RF.

Durante los años 60 y 70, la alta mortalidad de la cirugía de los tumores pineales (del 38 al 60 %) la baja mortalidad de las derivaciones de LCR (del 0 al 8 %) y los buenos resultados obtenidos en muchas series con la radioterapia, llevan a muchos autores a defender un tratamiento conservador para estos tumores (CUMMINS y COLS., 1960; POPPEN y MARINO, 1968; DE GIROLAMI y SCHMIDEK, 1973; SUNG y COLS, 1978; WARA y COLS, 1979, etc.).

En 1964, WURTMAN y COLS., y en 1966, WURTMAN y KAMMER observan producción de melatonina en pinealomas. Los trabajos de MASOPUST y COLS. (1968) y de GOLDSTEIN y COLS (1974), demuestran que los tumores germinales malignos (carcinoma embrionario, tumor del seno endodermal) y los tumores trofoblásticos y germinales con componente trofoblástico, producen elevación de alfa-feto-proteína y de hormona gonadotropina coriónica, y basándose en ellos, se publican series de tumores germinales intracraneales y pineales, en los que existe un aumento de estas sustancias (NØRGAARD-PEDERSEN y COLS, 1975, 1978; YOSHIKI y COLS, 1976; HAASE y NØRGAARD-PEDERSEN, 1979), demostrándose su valor como marcadores del tumor del seno endodermal, del coriocarcinoma y del carcinoma embrionario.

En esta misma línea, UCHIDA y COLS. (1981) y SHINODA y COLS. (1985) demuestran que la fosfatasa alcalina placentaria puede ser un marcador histológico para los germinomas.

Una nueva era en el tratamiento de los tumores de la región pineal comienza alrededor de 1968, cuando la introducción del microscopio quirúrgico establece un cambio radical en la cirugía de la región pineal. Desde entonces, los avances en las técnicas neuroanestésicas y la introducción de nuevas tecnologías, han permitido reducir la mortalidad quirúrgica de los tumores de la región pineal al 0 - 10 %, y debido a ello, en la actualidad, numerosos autores recomiendan el abordaje quirúrgico directo a estas lesiones, como ya habían hecho SUZUKI e IWABUCHI en 1965, aún con una mortalidad del 16 %.

Por otra parte, la clasificación de los tumores de la región pineal, propuesta por RUSSELL y RUBINSTEIN, en 1971 y RUBINSTEIN, en 1972, ha permitido normalizar la nomenclatura y por consiguiente, el estudio de estos tumores.

En la actualidad, el reto de los tumores de la región pineal es conseguir un diagnóstico radiológico y bioquímico previo a la cirugía, asegurar los buenos resultados de esta, cuando se hace necesaria, sentar un pronóstico para cada tipo histológico de tumor y mejorar la supervivencia.

I.1. ASPECTOS ANATOMICOS Y FISIOLOGICOS DE LA GLANDULA PINEAL.

I.1.a. ANATOMIA

En el hombre, la glándula pineal está situada debajo del esplenio del cuerpo calloso, suspendida debajo de éste, entre los dos colliculos superiores de la lámina cuadrigémina. Su tamaño aproximado es de 7-8 mms de longitud por 4-6 mms de ancho y su peso aproximado, de 20-25 cg.

Tiene forma de piña, debiendo considerar en ella una parte anterior o cuerpo, una parte anterior o base, y una parte posterior o vértice. Se relaciona cranealmente con el rodete del cuerpo calloso, caudalmente con los tubérculos cuadrigéminos, y a ambos lados, con los plexos coroides del III ventrículo, a los que está unida por numerosos tractos conjuntivos y vasculares. En la base de la pineal se delimita un fondo de saco, que constituye el remanente del receso embrionario del III ventrículo. La pared o laminilla superior de este fondo de saco se encuentra en relación con la comisura habenular, y la pared, o laminilla inferior, con la comisura posterior. El vértice de la pineal está dirigido hacia atrás, y queda libre en el espacio subaracnoideo de la cisterna cuadrigémina.

La tela corioidea inferior del III ventrículo tapiza la glándula y deja un espacio libre en su base y tercio medio posterior, donde se sitúa el receso suprapineal.

La pineal está unida al resto del Sistema Nervioso, desde el punto de vista anatómico, por un conjunto de fascículos (anteriores, medios e inferiores). Los fascículos anteriores parten de la laminilla anterior de su base y se dirigen hacia el triángulo de la habénula, bordean el tálamo óptico y, llegados a la extremidad anterior del tálamo, se

mezclan con los pilares anteriores del triángulo, descendiendo con ellos hasta la sustancia gris de la base del cerebro. Los fascículos medios nacen también de la laminilla anterior de la base de la pineal, y tras rodear el borde superior de la comisura blanca posterior, desaparecen en el espesor del tálamo óptico. Los fascículos inferiores se desprenden de la laminilla inferior de la base de la glándula, descienden por delante de la comisura blanca posterior y terminan en el tálamo óptico.

Por otra parte, la pineal se encuentra relacionada con importantes estructuras vasculares, como son la vena de Galeno, las venas cerebrales internas y las venas de Rosenthal, cuya necesaria preservación durante cualquier abordaje quirúrgico plantea, a veces, importantes problemas técnicos.

De este modo, podemos resumir, a grandes rasgos, que la glándula pineal ocupa una región de difícil acceso quirúrgico, entre el III ventrículo, cuerpo calloso, cerebelo y tectum mesencefálico.

En cuanto al desarrollo ontogénico, la pineal de los mamíferos se forma a partir de una evaginación del techo posterior del III ventrículo, entre la comisura habenuar, rostralmente, y la comisura posterior, caudalmente. Es por ello por lo que se considera que la pineal es de origen epitalámico. La capa neuroepitelial que forma su esbozo primitivo prolifera, originando lóbulos y pseudofolículos, y se mantiene durante algún tiempo una luz central, derivada del receso del III ventrículo (KAPPERS, 1960) y cuya permanencia en el adulto ha sido relacionada con la posible aparición de quistes gliales (VAQUERO Y COLS., 1988).

El mesenquima embrionario que rodea el esbozo pineal en formación, va a originar bandas de tejido conectivo y de vasos sanguíneos, que pronto van a crecer entre los cordones celulares y pseudofolículos de la glándula. Con estos tractos van a penetrar fibroblastos y otras células del conjuntivo, situándose dentro de la cubierta leptomeníngea que dará origen a la cápsula de la glándula.

En algunos animales, como en el hamster, la glándula pineal adulta consta de dos partes: una situada profundamente, en relación con el techo del III ventrículo, y otra dorsocaudal, en posición superficial, conectándose ambas partes por una delgada banda de tejido conectivo. Esta disposición de esbozos glandulares separados, puede ser reconocida, con mayor o menor dificultad, en la mayor parte de los mamíferos, incluyendo al hombre. En el conejo se ha comprobado la existencia de un esbozo sacular, formado a partir de la pared ventricular, al que se une, dorsal y lateralmente, durante el desarrollo ontogénico, un nuevo esbozo también de origen ventricular, pero esta vez de la región habenular (TURKEWITSCH, 1937).

En el ser humano se puede reconocer, durante el desarrollo embriológico, un esbozo anterior, que invade parcialmente a otro esbozo de localización más posterior (HULSEMANN, 1971), realizándose la diferenciación estructural de forma análoga a como tiene lugar en los mamíferos con esbozo único.

En la pineal fetal de los mamíferos se encuentran dos tipos de células, distribuidas en mosaico. En la parte central de la glándula se encontrarían, sobre todo, células grandes, poligonales y poco cromófilas. Estas células estarían rodeadas de bandas de células más pequeñas, de disposición más apretada y fuertemente cromófilas. Se ha considerado que este segundo tipo celular puede representar una forma inmadura de las células grandes, ya que se han descrito tipos celulares intermedios y, por otra parte, las células pequeñas parecen desaparecer durante la infancia.

Desde el punto de vista microscópico, la pineal adulta está limitada por una cápsula conectiva, de la que parten tabiques que separan el parenquima pineal en diversos lóbulos y por los que penetran vasos sanguíneos.

DEL RIO HORTEGA (1932) describió dos tipos de células en la pineal adulta humana. Un primer tipo celular, con núcleo claro y nucleolo evidente, y un segundo tipo celular, con núcleo oscuro, de cromatina

homogeneamente distribuida y citoplasma estrellado. Como quiera que las células más numerosas eran las de núcleo claro, se estableció que éstas serían las células pineales parenquimatosas, considerándose las células de núcleo oscuro, como de naturaleza neurógica, probablemente de origen astrocitario. Posteriormente, con su tinción del carbonato de plata, se puso de manifiesto que las típicas células pineales presentaban finas prolongaciones que terminaban en expansiones en forma de maza, sobre todo a partir de los 8 años de edad. La interpretación de estas células, para RIO HORTEGA, fue que constituían un tipo especial de células amacrinas, y a ellas se les aplicó pronto el término de "pinealocitos".

La estructura del pinealocito, hoy bien establecida en base a los datos aportados por la microscopía electrónica, muestra un núcleo de aspecto variable: esférico, oval, lobulado o con entrantes. En el citoplasma se aprecia retículo endoplásmico, tanto de tipo liso como rugoso, un aparato de Golgi prominente y numerosas mitocondrias, muchas de ellas de matriz densa. Son característicos los procesos citoplasmáticos, algunos de considerable longitud, que suelen terminar, en forma de maza en los espacios pericapilares. Según las distintas especies, parece haber una cierta variabilidad en cuanto a la mayor o menor proximidad que estas terminaciones establecen con respecto a la luz de los vasos sanguíneos.

La demostración ultraestructural en los pinealocitos de estructuras sinápticas análogas a las de los fotorreceptores de la retina, junto con la ocasional apreciación de cilios, ha supuesto un importante apoyo a las teorías filogenéticas, que serán comentadas más adelante, y que relacionan la pineal de los mamíferos con un órgano neurosensorial (WARTENBERG, 1968). Pueden encontrarse también en los pinealocitos, cuerpos mioides análogos a los de los fotorreceptores de la retina.

Las células intersticiales de la pineal son sobre todo de tipo astrocitario. Su número es relativamente alto en la especie humana y muestran ya una clara diferenciación citológica hacia las dos semanas de gestación.

Ocasionalmente se aprecian células de tipo conjuntivo, sobre todo en relación con los tractos que provienen de la cápsula, y linfocitos, bien formando conglomerados o bien como infiltrados linfocitarios dispersos (CALVO y BOYA, 1984). Excepcionalmente se han descrito fibras musculares, de tipo estriado (QUAY, 1959; KAPPERS, 1960).

No es infrecuente la demostración en la pineal de pequeños quistes, tal vez en relación con comunicaciones más o menos abortivas con el III ventrículo (quistes primarios) o formados en zonas de gliosis (quistes secundarios), siendo más frecuentes estos últimos en sujetos de edad avanzada.

Los "acervuli" (arenilla cerebral, cuerpos arenáceos o cuerpos psamomatosos) son pequeños depósitos calcáreos que frecuentemente se identifican en el interior de la pineal, pero que también podemos encontrar en otros lugares, como la comisura habenular, plexos coroides, etc. Su presencia se ha relacionado con una cierta involución, aumentando con la edad del individuo. Estas estructuras, que parecen relacionarse histológicamente con zonas de acúmulo astrocitario, contienen calcio, magnesio, hierro y fósforo, y presentan una estructura similar a la de la hidroxipatita.

En cuanto al aporte sanguíneo de la glándula pineal, éste procede de ramas de las arterias cerebrales posteriores, que penetran en la epífisis por toda su superficie. En el interior de la glándula, las arteriolas discurren por los tabiques conectivos, para formar luego una fina malla de vascularización entre las células parenquimatosas. Tanto las arteriolas como los capilares muestran, a nivel ultraestructural, espacios perivascuales análogos a los que presentan diversas glándulas endocrinas. La sangre postcapilar es recogida por vénulas y venas que drenan principalmente a las venas cerebrales internas. En algunos animales, como en el conejo, la estructura glandular puede protruir dentro de los senos venosos transversos, encontrándose su envoltura pio-aracnoidea inmersa en el flujo sanguíneo.

Con respecto a la inervación de la glándula pineal, debemos destacar que ésta recibe inervación aferente a expensas de fibras autónomas periféricas, siendo en su mayoría fibras postgangliónicas noradrenérgicas que se originan en el ganglio cervical superior. Gran parte de ellas, amielínicas, penetran en la glándula siguiendo el trayecto de los vasos sanguíneos y discurren por los espacios perivasculares y pericapilares, donde muchas de ellas terminan. Otro grupo importante de fibras, postgangliónicas, de naturaleza simpática, penetran en la glándula a través de los llamados "nervios conarios", demostrados en el hombre por REITER en 1981. Estos nervios conarios son unas estructuras pares y simétricas, que llegan al polo posterior de la pineal procedentes del tentorio y pueden contener fibras tanto mielínicas como amielínicas. Llegados al extremo caudal de la glándula, se ramifican dentro del parenquima y terminan entre los pinealocitos, aunque no llegan a establecer con ellos contactos de tipo sináptico, o bien terminan en los espacios pericapilares.

La evidencia de que existe en la pineal una inervación de tipo simpático fue obtenida ya por CAJAL (1911) en el ratón, al ver que la extirpación de ambos ganglios cervicales superiores, iba seguida de la desaparición de fibras nerviosas en la glándula. Estos datos fueron luego ampliamente completados por las observaciones de KAPPERS (1960, 1965).

Por otra parte, se ha obtenido evidencia de que existe además, al menos en algunas especies, como el conejo y el mono, una inervación de tipo parasimpático (ROMIJN, 1973, 1975; KENNY, 1961). En este sistema, las fibras colinérgicas pregangliónicas probablemente se originen en el núcleo salivario superior y dejan el tronco cerebral siguiendo el trayecto del facial, para discurrir luego con el nervio petroso superficial mayor, donde pueden sinapsar con células nerviosas que forman pequeños acúmulos en su trayecto. Las fibras colinérgicas, parasimpáticas y postgangliónicas, originadas de estas últimas células, alcanzarían la pineal, en parte siguiendo el trayecto de los vasos, y en parte siguiendo el trayecto y distribución de los nervios conarios. Autores como BARGMANN (1943) han

demostrado cómo las fibras postgangliónicas parasimpáticas pueden terminar entre las células pineales, sin hacer sinapsis con ellas, o bien en los espacios pericapilares.

Parece un hecho probado que las fibras nerviosas descritas llevan a la pineal información fundamentalmente de tipo sensorial, a través de un camino indirecto que se iniciaría en el aparato visual, concretamente en la retina (PEVET, 1981; GOLDMAN y DARROW, 1983). La primera parte de este camino sería el llamado tracto retino-hipotalámico (MOORE y KLEIN, 1974), al parecer presente en todos los mamíferos superiores (MOORE-EDE y COLS, 1982) y encargado de llevar información visual al núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Es posible que también llegue a este núcleo algún tipo de información visual, siguiendo el trayecto del tracto óptico y cuerpos geniculados laterales. Se ha señalado que la activación de este sistema retino-hipotalámico se hace más fácilmente con estímulos lumínicos con determinada longitud de onda, concretamente con la observación de luz verde (WURTMAN y MOSKOWITZ, 1977).

El núcleo supraquiasmático parece actuar como un marcapasos, permitiendo la llegada de estímulos lumínicos a la pineal (WAINWRIGHT, 1981) y está formado por un par de grupos de neuronas pequeñas localizadas en el hipotálamo ventral anterior, inmediatamente dorsal al quiasma y a cada lado del receso óptico del III ventrículo. Cada núcleo supraquiasmático recibe inervación bilateral, siendo la más importante la de origen contralateral, cruzándose las fibras a nivel del quiasma óptico. Parece ser que la mayor parte de información es recibida en las zonas ventral y lateral del núcleo.

La segunda parte de la vía nerviosa que une la retina con la pineal sería multisináptica e indirecta (MOSKOWITZ y WURTMAN, 1977; KAPPERS, 1976). En primer lugar, se realizan conexiones sinápticas entre el núcleo supraquiasmático y el hipotálamo lateral. Se sabe también que existen eferencias desde los núcleos supraópticos al hipotálamo posterior (SWANSON y COWAN, 1975) y, a través de un

haz diencefálico, al tálamo y al tegmentum mesencefálico. Igualmente, es conocido que desde el tegmentum mesencefálico descienden fibras relacionadas con los reflejos pupilares. Desde el hipotálamo, se emiten fibras hacia el tronco cerebral, viajando tal vez con las fibras del fascículo longitudinal medial. Las proyecciones descendentes llegarían al asta intermedio-lateral de la médula espinal, desde donde las fibras pregangliónicas alcanzan el ganglio cervical superior.

Estudios con peroxidasa han mostrado que las fibras posgangliónicas, originadas en la médula espinal, proceden sobre todo de los segmentos C8 a D5 y que el 25 % de las neuronas de origen podrían no pertenecer al asta intermedio-lateral (RANDO y COLS, 1981). Parece establecido que desde el ganglio cervical superior, las fibras postgangliónicas de este sistema alcanzan la pineal, siguiendo el trayecto de los nervios conarios.

En el hombre se comprobado recientemente la existencia de una vía retino-quiasmática, cuyo funcionamiento es independiente de la correcta función del nervio óptico (SADUN y COLS., 1984). Estos datos concuerdan con observaciones experimentales que muestran cómo la ablación de los núcleos supraquiasmáticos alteran la secreción circadiana de serotonina pineal, pero este efecto no es logrado con la destrucción de las cintillas ópticas o de las radiaciones ópticas. Por otra parte, en pacientes cuadripléjicos, con interrupción de las fibras simpáticas descendentes a nivel medular, se ha comprobado que se producen cambios en la fisiología de la glándula pineal y que concomitantemente se alteran las fases del sueño, lo que sugiere una cierta función de la pineal en el sueño, como comentaremos más adelante (KNEISLEY y COLS., 1978). Por otra parte, se ha señalado que la administración de betabloqueantes altera la fisiología pineal, lo que va a favor de la existencia, en el ser humano, de un cierto control beta-adrenérgico de la función de esta glándula (WETTERBERG, 1979).

En cuanto al significado filogenético de la glándula pineal, parece estar aceptado que representa la modificación de un órgano

fotosensorial, presente en animales inferiores, y en el que la adaptación evolutiva ha permitido una especialización de tipo neuroendocrino, regulada aún de algún modo por los estímulos lumínicos.

Es conocido que en el tubo neural pueden desarrollarse estructuras fotosensibles a lo largo de su trayecto, pero en el curso de la evolución, a través de un proceso de encefalización se restringe la zona productora de estructuras fotosensibles, primero en el arquencéfalo, más tarde en el prosencéfalo y, por último en el diencéfalo, que queda así convertido en la única zona capaz de producir estructuras fotorreceptoras: ojos laterales y medial, representando este último una estructura epitalámica localizada en un defecto óseo craneal, de localización dorsal y sagital.

A lo largo de la evolución, cuando el dermatocráneo se cierra, los órganos sensoriales mediales sufren un proceso de atrofia con respecto a su función fotosensorial, adquiriendo paulatinamente una función endocrina, indirectamente relacionada con la estimulación lumínica. Los ojos se van a formar como evaginaciones que desde el III ventrículo contactan con la placa ectodérmica superficial, formándose así los ojos laterales y el sistema epifisario, a nivel epitalámico.

El órgano parapineal, u ojo parietal de los reptiles, está situado entre la comisura habenular y el órgano pineal, en sentido ventrodorsal. Su función puede ser fotosensorial o secretora, dependiendo de las distintas especies. Entre el órgano parapineal y la comisura posterior queda situada la epífisis, de función sensorial primero y endocrina después, y perteneciente al sistema diencefálico.

Desde el punto de vista embrionario, el cuerpo pineal, se desarrolla como una evaginación vesicular o como un brote compacto, desde la pared dorsal endimaria del diencéfalo. Cuando existe una evaginación vesicular, hay una clara comunicación con el III ventrículo, que generalmente se cierra en el curso del desarrollo ontogénico, aunque a veces se mantiene de forma permanente en el

animal adulto, como ocurre en algunos teleósteos y en los anuros. Es un hecho característico que la luz de comunicación con el ventrículo se va reduciendo progresivamente según ascendemos en la escala filogenética.

En los petromizontes (ciclostomos) tanto el cuerpo pineal como el cuerpo parapineal desarrollan estructuras oculares, exhibiendo la epífisis un haz de fibras que se extiende hasta la comisura posterior, así como una conexión con el ganglio habenular izquierdo.

En el caso de los anuros, se reconoce un haz de fibras nerviosas mielínicas que se extiende desde el órgano frontal (ojo parietal poco desarrollado) hacia el saco dorsal, en el periostio del techo craneal, o bien se dirige hacia el órgano pineal, uniéndose a los axones de los nervios epifisarios para formar un haz común (tractus pinealis). Desde este último parten fibras hacia la comisura posterior, en íntima relación con el órgano subcomisural.

En los quelonios, la epífisis contiene dos tipos de células: células endimarias de sostén y células pseudosensoriales que muestran simultáneamente estructuras fotorreceptoras y estructuras glandulares con polaridad secretora vascular. Existen también células ganglionares que muestran uniones neurosensoriales típicas con las prolongaciones basales de las células sensoriales.

En ranas y peces existen axones que, partiendo del complejo pineal, recorren el tálamo dorsal, el ganglio de la habénula, la región pretectal, el techo óptico, el órgano subcomisural y la sustancia gris periacueductal mesencefálica.

En anfibios y reptiles parece probada la conducción hacia la pineal de impulsos eléctricos originados por estímulos luminosos, y parece ser que estos estímulos inhiben la descarga de células pineales de naturaleza sensorial. Es conocida también la presencia de melatonina y de los enzimas que la sintetizan en la pineal de los anfibios.

En los vertebrados no mamíferos la pineal presenta neuronas sensoriales. Los axones de estas neuronas forman haces que entran en la comisura habenular, en la comisura posterior o en ambas, desconociéndose su lugar de terminación.

En fetos de ovejas y conejos se ha comprobado la existencia de un nervio de localización caudal, en el plano medio sagital, que se desde la glándula pineal discurre por el espacio subaracnoideo y finaliza en la zona dorsal del órgano subcomisural.

En el mono y en el gato se ha comprobado la presencia de conexiones entre la pineal y el área habenular, así como con la comisura posterior, formando estas últimas conexiones un tracto nervioso bien definido.

Tanto en los órganos pineales de función fotorreceptora, como en los de función glandular, los diferentes tipos de células se desarrollan a partir de una matriz ependimaria. La ulterior diferenciación en dirección a un órgano sensorial o a una glándula endocrina se lleva a cabo gracias a un desarrollo y a un patrón de proliferación de los elementos celulares. A partir de las células primordiales neuroepiteliales se desarrollan dos tipos de células: uno de ellos madurará hasta convertirse en células astrocitarias y el otro se va a convertir en los típicos pineocitos o pinealocitos, formando nidos y cordones sólidos dentro de la matriz glial y con tendencia a mostrar prolongaciones hacia los vasos sanguíneos.

Durante el desarrollo filogenético, la estructura de las células fotorreceptoras de la pineal cambia a lo que ha sido llamado célula fotorreceptora secretora rudimentaria, capaz de sintetizar sustancias como la melatonina. Más tarde, y a medida que tienen lugar cambios estructurales, esta célula se hace exclusivamente secretora y desaparecen las células con morfología de neuronas sensoriales.

Este proceso ha sido comprobado en los lagartos y en diversas aves, donde se ha observado que junto con células fotorreceptoras existen, en un momento determinado del desarrollo, tanto elementos secretores como neuronas de tipo sensorial.

Cuando las células nerviosas faltan de la estructura de la glándula pineal, desaparecen los haces pinealofugales y en vez de una inervación pinealofugal, aparece una inervación de tipo pinealopetal, a cargo de fibras periféricas autonómicas.

En la pineal de los mamíferos no hay células fotorreceptoras ni células sensoriales. En casi todos ellos la glándula pineal contiene tan solo pinealocitos con una función secretora y está inervada exclusivamente por el sistema nervioso autónomo, de forma que el órgano es indirectamente fotosensitivo (BARDASANO, 1978).

I.1.b. FISILOGIA

Posiblemente el mayor avance en el conocimiento de la fisiología de la glándula pineal debamos relacionarlo con el descubrimiento, en 1958, por LERNER y COLS, de que a partir de extractos de este órgano se puede aislar una sustancia de tipo hormonal. Esta sustancia, que pronto recibió el nombre de melatonina (LERNER y CASE, 1959), se identificó con el compuesto químico, señalado ya por Mc CORD y ALLEN (1917) en extractos pineales, y que podía aclarar la piel de los anfibios.

La melatonina, o N-acetil-5-metoxitriptamina, es una indolamina con un peso molecular de 232 daltons (LERNER y COLS., 1959). Su precursor es el triptófano, el cual puede ser captado del plasma por los pinealocitos.

La mayor parte del triptófano captado por los pinealocitos es utilizado para la síntesis de indolaminas, pero una pequeña cantidad es destinado a la síntesis proteica. En condiciones normales, el triptófano es hidroxilado, en el interior del pinealocito, formándose 5-hidroxi-triptófano, gracias a la actuación de una enzima, la triptófano-hidroxilasa.

El 5-hidroxi-triptófano es descarboxilado por una descarboxilasa aromática, pasando a 5-hidroxi-triptamina o serotonina. En muchos

mamíferos, esta sustancia se encuentra en la región pineal en niveles muchos más altos que en cualquier otra región del cerebro. Dentro de la glándula pineal, la serotonina se produce solo en los pinealocitos y se localiza en pequeña proporción en las terminaciones nerviosas adyacentes a ellos.

La enzima N-acetil-transferasa convierte la serotonina en N-acetil-serotonina, la cual se transforma en melatonina mediante la hidroxil-indol-orto-metil-transferasa (HIOMT).

La norepinefrina, que es liberada a nivel de las terminaciones nerviosas que existen en la pineal, se fija en receptores de membrana de los pinealocitos, activando la adenil-ciclasa, que va a transformar el ATP en AMPc, el cual activa a la N-acetil-transferasa. De esta forma, los aumentos de N-acetil-transferasa van a condicionar un aumento en la síntesis de melatonina.

Además de receptores beta-adrenérgicos, sabemos que la pineal, al menos en roedores y bóvidos, contiene receptores de tipo alfa-adrenérgico y al sistema alfa receptor guanosin-3-5-monofosfato cíclico se le ha atribuido la desensibilización de los receptores beta-adrenérgicos.

Todo el sistema de síntesis de melatonina parece ser iniciado como consecuencia de estímulos nerviosos que llegan a la pineal por fibras beta-adrenérgicas postgangliónicas simpáticas procedentes del ganglio cervical superior, que a su vez descargan durante la oscuridad, siendo la luz un estímulo inhibitorio de todo el sistema.

La mayoría de la melatonina elaborada por la pineal es metabolizada, a nivel hepático, formándose N-acetil-serotonina.

Por otra parte, los niveles de serotonina de la glándula pineal parecen mostrar un ritmo circadiano, con un pico cerca del mediodía y un descenso rápido a la caída de la noche (QUAY, 1963). Este ritmo persiste de forma autónoma, aun cuando los animales estén en oscuridad permanente o sean sometidos a enucleación de ambos ojos (SNYDER y COLS., 1965).

Sin embargo, la iluminación constante abole el ritmo circadiano de serotonina, e igualmente lo hace la extirpación bilateral del ganglio cervical superior. Por otra parte, si se cambia el ritmo luz-oscuridad de los animales de experimentación, también se invierte el ritmo de producción de serotonina.

La N-acetil-transferasa también muestra un ritmo circadiano, que es inverso al de la serotonina. Este ritmo es autónomo en oscuridad constante (GOLDMAN y DARROW, 1983; KLEIN y WELLER, 1970), pero se interrumpe por la iluminación mantenida o por la extirpación bilateral del ganglio cervical superior.

Sustancias como el dibutiril-AMPc y diversos agonistas y antagonistas beta-adrenérgicos, pueden sustituir la influencia que la luz o la oscuridad ejercen sobre la producción de la N-acetil-transferasa.

El nivel de N-acetil-transferasa cae al final de la fase rítmica de oscuridad, antes de iniciarse la fase lumínica del ciclo circadiano, lo que sugiere la existencia de algún inactivador de la misma.

Es posible que los ritmos circadianos en la producción de serotonina, N-acetil-transferasa, N-acetil-serotonina y melatonina estén producidos por las diferencias diurnas en la liberación de adrenalina, ya reconocidas en 1974 por BROWNSTEIN y AXELROD.

El aumento de la descarga de noradrenalina durante la noche, estimula los receptores beta-adrenérgicos, provocando el aumento de la síntesis de N-acetil-transferasa, al activar el sistema adenil-ciclasa. Debido a este aumento de actividad de la N-acetil-transferasa, la cantidad de serotonina disminuye, mientras que la N-acetil-serotonina aumenta, provocando como resultado, un aumento de melatonina (KLEIN, 1973).

Los receptores beta-adrenérgicos exhiben un ritmo circadiano en su sensibilidad y la sensibilidad pineal puede depender del grado y de la duración del estímulo (FRIEDMAN y COLS., 1984).

En el ser humano, la respuesta a la luz es cualitativamente similar a otras especies (LEWY y COLS, 1980). La luz artificial brillante suprime la secreción nocturna de melatonina, pero este efecto no se logra si la luz es de poca intensidad.

Por otra parte, en sujetos ciegos, se han observado diferentes tipos de ritmos de secreción de melatonina (LEWY y COLS., 1980). Algunos sujetos presentan un ritmo más o menos continuo, mientras que otros solo segregan durante el día (SMITH y COLS., 1981).

La melatonina de la glándula pineal, sangre, LCR, zonas extrapineales y receptores de melatonina, muestran generalmente ciclos durante el día y los niveles de melatonina en la glándula pineal y en el suero, muestran, en el caso de los vertebrados, una elevación en los momentos de oscuridad, tanto si el animal es diurno como si es de actividad nocturna.

La cantidad media diaria de melatonina varia considerablemente de unos sujetos a otros, siendo por lo general de 10 a 30 ng por cada intervalo de 8 horas, pero se mantiene constante en cada sujeto. Invariablemente, entre las 23 y las 7 horas del día, tiene lugar el 60-70 % de la secreción. Las pequeñas variaciones respecto de estas cifras podrían obedecer a variaciones de edad, sexo, raza, calcificaciones del parenquima pineal, estado endocrinológico, etc. En mujeres jóvenes, parece detectarse una mayor secreción de melatonina antes de o durante la menstruación (WETTERBERG y COLS., 1976).

Además del pico de secreción nocturna de melatonina, se desconoce si hay una secreción constante, a lo largo de las 24 horas, aunque en algunos sujetos despiertos, parece haberse confirmado esta posibilidad (WEINBERG y COLS., 1979; WEITZMAN y COLS., 1978).

Por otra parte, la secreción nocturna de melatonina también tiene momentos de mayor cuantía (BIRKELAND, 1982). Así, se han visto picos en el momento de despertar espontáneamente y, por el contrario, en los periodos de sueño REM, parece haber una caída en la secreción, aunque estas observaciones han sido cuestionadas.

Ante la observación de que la ablación pineal no elimina por completo la melatonina circulante, se ha planteado la existencia de fuentes de melatonina extrapineales, demostrándose captación local o síntesis en el hipotálamo y tronco cerebral de diversas especies, incluyendo el hombre (KOPP y COLS., 1980; PANG y BROWN, 1983; SALLANON y COLS, 1982). También ha sido demostrada en el nervio periférico humano (LERNER y COLS., 1959) y, por técnicas de inmunohistoquímica, en el núcleo supraquiasmático, glándula de Harder, retina e intestino, al mismo tiempo que se han hallado en estos sitios las enzimas necesarias para su síntesis.

Probablemente la melatonina no se almacene en la glándula pineal, sino que tal vez se segrega de forma inmediata por difusión, y aún no se conoce con exactitud si la secreción es a la sangre o al LCR. Se sabe que, al menos en la rata, se libera a la circulación sanguínea, y de hecho, en gran número de mamíferos se ha comprobado que la concentración plasmática de melatonina es superior a la del LCR (REPPERT y COLS., 1980).

Se acepta por numerosos autores que aproximadamente el 75 % de la melatonina está ligada a la albúmina plasmática (CARDINALI y COLS., 1972), pero tanto la fracción libre como la ligada a las proteínas plasmáticas, pueden pasar rápidamente al LCR desde la sangre, tras acumularse en los plexos coroides (PARDRIDGE y MIETUS, 1980; SMULDERS y WRIGHT, 1980).

En la especie humana, los niveles de melatonina también son más altos en la sangre que en el LCR ventricular o lumbar (ARENDT y COLS., 1977; TAN y KHOO, 1981), lo que apoya la hipótesis de una secreción primaria al torrente sanguíneo. La administración oral conlleva un marcado aumento de melatonina tanto en el plasma como en el LCR, sin embargo la relación plasma/LCR es la misma, tanto en sujetos que reciben la hormona como en sujetos control, y tampoco parece detectarse un gradiente entre el LCR de las cisternas basales y el LCR lumbar.

Se conoce también que la melatonina atraviesa la placenta, y que se puede transferir al recién nacido a través de la leche materna (REPPERT y KLEIN, 1978).

Desde el punto de vista de las relaciones entre la pineal y el sistema endocrino, se ha comprobado que la pinealectomía, en ratas prepuberales expuestas a condiciones normales de iluminación, va seguida de un aumento en el peso de los ovarios y del útero, apreciándose una apertura precoz de la vagina (SIMONNET y COLS., 1951; KITAY, 1954; WURTMAN y COLS., 1959). Según ROTH (1965), la pinealectomía en ratas machos puberales, provoca aumento del peso y tamaño de las vesículas seminales y de la próstata, mientras que la influencia sobre el peso de los testículos parece ser contradictoria (THIEBLOT y BLAISE, 1963; THIEBLOT, 1965; KAPPERS, 1976). Todos estos efectos descritos, parecen ser reversibles si tras la pinealectomía se realizan implantes de tejido pineal en la cámara anterior del ojo.

En ratas adultas, el extracto de la pineal provoca anestro (WURTMAN y COLS., 1959; WURTMAN y COLS., 1961) y en cobayas se ha observado retraso o incluso supresión de la apertura vaginal, detención en la maduración del crecimiento folicular, retraso del primer estro en ratas y ratones jóvenes y disminución en el peso de las vesículas seminales y de la próstata, en los animales adultos.

En 1961, WURTMAN y COLS. demostraron que el efecto antigonadotrófico de la pineal se ejerce por vía pituitaria anterior, al administrar extractos pineales a ratas hipofisectomizadas cuyo tamaño ovárico normal estaba mantenido por FSH exógena. En estos animales, la administración de extractos pineales no mostraron ningún efecto, mientras que sí tuvieron efecto en animales control no hipofisectomizados.

Por otra parte, la prolongación del periodo diario de luz y la iluminación continua, causan un aumento del peso del ovario en diversos animales de experimentación, y un estro precoz (FISKE, 1941; WURTMAN y COLS., 1961; FISKE y COLS., 1962). Bajo estas

condiciones, el contenido pineal de serotonina y lípidos decreció, así como el peso de la glándula (FISKE y COLS., 1960; WURTMAN y COLS., 1961; QUAY, 1961; QUAY y HALEVY, 1962; QUAY, 1963). Igualmente, decreció el tamaño de los pinealocitos y su contenido en RNA y en actividad hidroxil-orto-metil-transferasa (QUAY, 1961; QUAY y HALEVY, 1962; QUAY, 1963; ROTH, 1965).

En animales sometidos a cantidades excesivas de luz, el peso de la pineal también disminuye después de la ablación del tiroides, hipófisis, glándulas adrenales y gónadas, lo que prueba que la disminución del peso de la pineal no es debido a efectos indirectos relacionados con estos órganos endocrinos (FISKE y COLS., 1962). También se ha comprobado que los efectos descritos por la iluminación constante, requieren la integridad de los nervios ópticos (QUAY, 1961; QUAY y HALEVY, 1962; QUAY, 1963).

La iluminación permanente puede provocar estro permanente en los animales, así como cornificación vaginal, pero no se produce ovulación.

Por otra parte, al mantener a los animales de experimentación bajo oscuridad permanente, se han observado los efectos contrarios: el ciclo estrual comienza más tarde (FISKE, 1941) y disminuye el peso testicular (HOFFMAN y REITER, 1965; HOFFMAN, 1966). En hembras de cobaya, el peso del ovario fué normal, pero sin embargo, el ovario mostró un desarrollo folicular mínimo y disminuyó el peso del útero. Concomitantemente, aumenta el tamaño de los pinealocitos y su contenido en lípidos y RNA, así como la actividad de la hidroxil-orto-metil-transferasa. En estos experimentos, la ceguera de los animales produce los mismos efectos que la oscuridad (REITER y HESTER, 1966).

Autores como HOFFMAN y REITER (1965), HOFFMAN (1966), y REITER y HESTER (1966), demostraron que la pinealectomía y la extirpación del ganglio cervical superior, pueden proteger a los animales de la atrofia de los órganos sexuales secundarios provocada por la oscuridad permanente o por ceguera. Igualmente,

CZYBA y COLS (1964) demostraron que la pinealectomía realizada en el hamster en invierno, periodo en que existe una atrofia testicular, va seguida de iniciación de la espermatogénesis.

De todos estos datos parece deducirse que en los mamíferos la actividad de la glándula pineal tiende a inhibir el sistema reproductor, mientras que su inactividad estimula la capacidad reproductiva. Por otra parte, es obvio que el estado de la función pineal depende de los estímulos luminosos. Si los sistemas visuales y la inervación pineal están intactos, la luz deprime la actividad pineal, mientras que esta actividad es aumentada por la oscuridad ambiental, ceguera o denervación de la glándula.

Tras el descubrimiento de la melatonina, ante estas observaciones, se supuso que podría considerarse como la hormona antagonizadora por excelencia (WURTMAN y AXELROD, 1965). Se vió que la administración diaria de melatonina a ratas puberales iba seguida de retraso en el normal aumento de peso del ovario, un retraso en la apertura vaginal (WURTMAN y CHU, 1963; WURTMAN y AXELROD, 1965) y una disminución en la incidencia del estro (WURTMAN y COLS., 1963; CHU y COLS, 1964). La alta incidencia de estro tras la pinealectomía fue también bloqueada por la administración de melatonina. CHU y COLS. (1964) señalan, sin embargo, que este efecto es meramente estadístico y no aparece en todos los animales. En 1963, WURTMAN y COLS. refieren que la incidencia de estro fue la mitad, en ratas bajo estimulación lumínica permanente, al día siguiente de la administración de melatonina, y que la iluminación constante reducía a la mitad la liberación de melatonina marcada, en la glándula pineal.

Si bien es cierto que la administración de melatonina a la rata adulta puede producir una disminución de las vesículas seminales (KAPPERS, 1962; MOSZKOWSKA, 1965) no todas las veces ocurre este hecho (EBELS y PROP, 1965). Así, la administración exógena de melatonina puede dar lugar a efectos paradójicos e inclusive a una pinealectomía funcional. Estos efectos parecen dependientes de factores diversos, como pueden ser el momento en que se

administra la hormona, con respecto al ciclo luz-oscuridad, la longitud de onda de la luz recibida, la cantidad de melatonina administrada, o la especie animal en que se realice el estudio.

En 1967, MOTTA y COLS. demostraron que la administración de melatonina a ratas de 30 días, no causa cambios significativos en el peso del testículo, pero sí una atrofia significativa de la próstata y de las vesículas seminales. Esto podría significar, según estos autores, que la melatonina reduce primariamente la secreción de LH de la hipófisis anterior, pero modificaría la secreción de FSH.

En 1969 FRASCHINI observa que después de la pinealectomía se produce un aumento importante, tanto de LH como de FSH en la hipófisis anterior. En el mismo año, REITER y FRASCHINI obtienen indicios de que la pineal podría inhibir normalmente la síntesis y secreción de ambas hormonas gonadotróficas, mientras que la melatonina estaría involucrada solamente en la liberación de LH por la adenohipófisis.

KAPPERS (1976) no encuentra aumento en el plasma de FSH o LH tras la pinealectomía, pero sí una disminución temporal del nivel de LH después de 7 días. Valorando sus resultados y los de otros autores, emite la hipótesis de que el aumento de gonadotropinas en la hipófisis, después de una pinealectomía, podría explicarse como consecuencia de un almacenaje excesivo, por disminución en la liberación de estas hormonas, o, al menos, en la liberación de LH.

En 1966, CLEMENTI y COLS. estudian los cambios producidos en la ultraestructura y en el contenido de gonadotropinas en la hipófisis, después de una pinealectomía y de la implantación de tejido pineal y melatonina en la eminencia media hipotalámica y en la formación reticular del tronco. Sus resultados sugirieron que la pineal puede ejercer una influencia inhibidora sobre las células gonadotróficas hipofisarias, a través de centros hipotalámicos o mesencefálicos. Los cambios ultraestructurales inducidos sobre las células gonadotróficas por los implantes de tejido pineal o de melatonina,

fueron idénticos a los encontrados tras inhibición de la síntesis y liberación de LH-RF y de FSH-RF.

Por otra parte, es bien conocido que la administración de melatonina eleva el nivel de serotonina del cerebro (ANTON-TAY y COLS., 1968) y que hay núcleos serotoninérgicos en el mesencéfalo, cuyas neuronas se proyectan sobre las neuronas del hipotálamo basal y medial, especulándose sobre la posibilidad de que una vía serotoninérgica influya sobre el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario.

En 1975, SMITH y KAPPERS encuentran neuronas serotoninérgicas en los núcleos arcuato y ventromedial del hipotálamo. Estos núcleos pertenecen al área hipotalámica hipofiseotrófica, estando relacionados con la producción de LH-RF. Se ha observado que la pinealectomía reduce el número de neuronas con contenido de serotonina en estos núcleos, mientras que este efecto revierte tras la administración de extractos de glándula pineal.

Se ha señalado que la melatonina actuaría por vía serotoninérgica (SMITH y KAPPERS, 1975), particularmente sobre las neuronas que utilizan la serotonina como neurotransmisor (ANTON-TAY y COLS., 1968) y se supone que ejercería una acción antigonadotrófica actuando sobre el núcleo parvocelular hipotalámico, probablemente por medio de un sistema hipotalámico intrínseco serotoninérgico (SMITH y KAPPERS, 1975). En este sentido, existen evidencias morfológicas y bioquímicas de una inervación hipotalámica a cargo de sistemas serotoninérgicos, y se sabe que existen neuronas serotoninérgicas en el tronco cerebral que se proyectan hacia el hipotálamo y el sistema límbico, por medio del llamado haz medial del diencefalo. Además, el hecho de que la serotonina inhibe la liberación de gonadotrofinas (BLASK, 1981) apoya la hipótesis de que la melatonina puede inhibir la secreción de gonadotrofina a través de un mecanismo serotoninérgico. De hecho, la serotonina inhibe, por vía hipotalámica, la producción de gonadotrofinas en la hipófisis, tal vez por inhibir la síntesis y liberación de RF en el hipotálamo (MOSZKOWSKA y COLS, 1973; SMITH y KAPPERS, 1977),

aunque algunos autores, como REITER (1980) señalan la posibilidad de un efecto directo sobre la hipófisis anterior.

Sin embargo, la melatonina no es un competidor en los receptores de membrana serotoninérgicos y, a la inversa, la serotonina tiene una acción competitiva muy débil para los receptores de melatonina.

Diversos autores han estudiado los efectos de la melatonina sobre el hipotálamo (BLASK, 1981; CARDINALI, 1981), señalándose que modifica en este área diversas funciones metabólicas, tal vez modificando los niveles de nucleótidos cíclicos. Entre las funciones metabólicas que se alteran, se han señalado fenómenos de síntesis proteica, liberación y niveles de neurotransmisores, contenido de serotonina y de ácido gamma-aminobutírico, y liberación de neurohormonas.

Existe también evidencia de que la melatonina puede afectar a neuronas no hipotalámicas e incluso a las células de astrogliá. Se ha demostrado que inhibe la actividad espontanea de la formación reticular mesencefálica de la rata (PAZO, 1979), que modifica la síntesis proteica en el córtex cerebral de la rata (CARDINALI y COLS., 1973), y que posiblemente intensifique la actividad enzimática de neuronas simpáticas (ROWE y PARR, 1980). Por otra parte, se ha demostrado también que la adición de melatonina al medio de cultivo de un tejido astrocitario causa una disminución en el incremento de AMPc causado por estímulo beta-adrenérgico (VACAS y CARDINALI, 1979).

Igualmente, se ha señalado que la melatonina ejerce un efecto endocrinológico sobre órganos no relacionados con la función reproductora, tales como la glándula suprarrenal y el tiroides (MOSKOWITZ y WURTMAN, 1977; PRESLOCK, 1984; REITER, 1983; VRIEND y GIBBS, 1984), lo que podría significar una actuación sobre alguna zona cerebral capaz de influir simultaneamente sobre la secreción de diversas hormonas.

En cuanto a los mecanismos de actuación intracelular de la melatonina, parece ser que tienen lugar a través de los microfilamentos y de los microtúbulos, componentes citoplasmáticos a los que actualmente se les atribuye un importante papel en la división celular, motilidad y transporte axonal (BRIMIJOIN, 1982).

Se sabe que la melatonina es capaz de disminuir el número de microtúbulos en los axones de nervios periféricos. Igualmente, disminuye el contenido proteico de los microtúbulos en el hipotálamo de la rata y es capaz de inducir la formación de cristaloides en los axones de la eminencia media (CARDINALI y FREIRE, 1975), originando alteraciones que han sido comparadas a las producidas por drogas y por lesiones traumáticas.

Sobre la pineal, la melatonina produce una hiperfunción que se traduce por un aumento de los microtúbulos de los pinealocitos (FREIRE y CARDINALI, 1975). Sin embargo, este efecto parece ser inverso sobre nervios periféricos y sobre axones de la vía óptica.

Tal vez sea este mecanismo, a través de una modificación microtubular, por el que la melatonina modifica la liberación de RF en el hipotálamo, al alterar el transporte axonal de la neurosecreción (CARDINALI y FREIRE, 1975). Un mecanismo análogo podría explicar algunos efectos de la melatonina sobre la actividad mitótica. Sobre los melanocitos, los efectos de la melatonina son semejantes, en cierto modo, a los efectos sobre las neuronas, produciendo agregación de los melanosomas y es posible que en este fenómeno también estén implicados los microtúbulos (GERN y COLS., 1981; LERNER y CASE, 1960; RALPH, 1983).

La melatonina actúa, de este modo, a nivel de la piel, donde de hecho se han encontrado receptores para ella y se ha planteado que un receptor común podría mediar los efectos comunes de la melatonina sobre piel y cerebro.

La melatonina puede regular también la pigmentación de los ojos, ya que su administración produce agregación pigmentaria y, por tanto, aclaramiento.

En cuanto a la existencia de otras hormonas en la pineal, además de la melatonina, hoy sabemos que existen compuestos con actividad hormonal, que generalmente son de tipo polipeptídico, como la arginina-vasotensina (AVT) o bien son metoxi-indoles, como el 5-metoxi-indol-3 acético, el 5-hidroxi-indol-3 acético, el 5-hidroxi-triptofol y el 5-metoxi-triptofol (DELVIGS y COLS., 1965). Estos últimos compuestos tienen una acción similar, e incluso más intensa que la que presenta la melatonina.

Para muchos autores (THIEBLOT y BLAISE, 1963; THIEBLOT, 1965) la acción antigonadotrófica de la pineal se debería no a las sustancias de tipo indol, sino a las de naturaleza polipeptídica. En este sentido, debemos señalar que en la pineal de los mamíferos se han identificado proteínas con una concentración muy superior a la que existe en otras zonas del cerebro (PUN y LOMBROZO, 1964). Por otra parte, los pinealocitos contienen, además de otras, una proteína rica en triptófano, que solo se encuentra, aparte de en la pineal, en los núcleos arcuato y ventromedial del hipotálamo (SMITH, 1972; SMITH y KAPPERS, 1975). Histoquímicamente se ha demostrado importante actividad amino-peptidasa en la pineal humana (BAYEROVA y BAYER, 1967; FORD, 1965).

Autores como JÖCHLE (1956), REISS y COLS. (1963), MOSZKOWSKA y EBELS (1971), THIEBLOT y MENINGOT (1971) encuentran dos acciones en los extractos de pineal, una gonadotrófica y otra antigonadotrófica. In vitro se ha demostrado que la fracción antigonadotrófica es un polipéptido que aumenta el contenido de FSH-RF y de LH-RF en el hipotálamo, lo que sugiere que el efecto antigonadotrófico obedece a una inhibición en la liberación de estas sustancias (MOSZKOWSKA y COLS., 1973). Igualmente, en 1971 y 1972, BENSON y COLS. aislaron un polipéptido pineal con acción antigonadotrófica 60 a 70 veces más intensa que la melatonina.

En cuanto a la presencia específica de AVT, parece ser que es importante en los animales inferiores. En los mamíferos se ha demostrado cómo en algunas especies se sintetiza por células especializadas del receso pineal y del órgano subcomisural,

almacenándose luego en células no definidas de la glándula (PAVEL, 1978). Esta sustancia difiere de la arginina-vasopresina en un aminoácido y de la oxitocina, en otro. Sus efectos parecen ser similares a los de la melatonina, pero más potentes.

Se ha señalado que la AVT podría ser considerada como el RF de la melatonina, provocando la liberación de ésta (PAVEL y COLS., 1979). Se sabe, en este sentido, que cultivos celulares de la pineal humana liberan al medio péptidos, uno de los cuales es presumiblemente idéntico a la AVT.

La AVT es una sustancia inductora del sueño y tiene efectos anticonvulsivantes. Cantidades muy pequeñas inyectadas dentro del III ventrículo producen ondas lentas en el EEG del gato y suprimen la fase de sueño paradójico (PAVEL, 1979; PAVEL y COLS., 1977). Se ha señalado que la liberación de AVT dentro del LCR podría ser dependiente de la fase REM del sueño (PAVEL y COLS., 1980), ya que en el LCR de sujetos normales podría detectarse AVT cuando el sujeto despierta de una fase REM, pero no si despierta de una fase no REM. El mecanismo de acción por el cuál la AVT ejerce su acción sobre el sueño es desconocido, pero se supone que sería a través de vías serotoninérgicas, señalándose la posibilidad de que interfiera con la liberación de serotonina en receptores postsinápticos (PAVEL, 1979). También se ha pensado que ejerce su efecto hipnógeno activando la vía habénula-rafe medio, que contiene gamma-amino-butirato (GOLDSTEIN, 1983).

En cuanto a otras acciones de la AVT, se sabe que, administrada subcutáneamente, disminuye las crisis convulsivas que son inducidas farmacológicamente en la rata (KASTING y COLS., 1981), y que igualmente, es capaz de interferir con la maduración cerebral en estos animales (RELKIN y SCHNECK, 1975). Administrada diariamente en el gato, disminuye los niveles de lípidos y retrasa la apertura de los ojos (GOLDSTEIN, 1984).

I.1.c. SIGNIFICADO CLINICO DE LAS HORMONAS PINEALES EN EL HOMBRE

Aunque se han descrito cambios en la concentración plasmática de melatonina, asociados a la pubertad normal (SILMAN y COLS., 1979), el papel fisiológico de la secreción pineal sobre la pubertad humana es todavía oscuro.

Los niveles nocturnos son más altos, en ambos sexos, en niños, entre 1 y 5 años, y descienden hacia el final de la pubertad, momento en que los valores de melatonina suelen ser un 75 % menos que en la infancia. Los valores durante el día son uniformemente bajos y no están relacionados con la edad del niño. Sin embargo, los perfiles de 24 horas son similares a lo largo de toda la vida y no hay diferencias entre niños y adultos en cuanto a la excreción diaria en orina (TETSUO y COLS., 1982). El ritmo circadiano tampoco se modifica con la edad. Los estudios realizados en niños con síndrome de Prader-Willi no han mostrado alteración de los perfiles de melatonina, pero los niños con pubertad precoz tienen el gradiente día-noche más bajo y los niños con retraso constitucional de la pubertad muestran incrementos normales.

Las neoplasias pineales pueden producir pubertad precoz, retraso de la pubertad o bien ninguna alteración en este sentido (KITAY y ALTSCHULE, 1954; MOSKOWITZ y WURTMAN, 1977). Los mecanismos propuestos para explicar este tipo de alteraciones han sido que el tumor es capaz de secreción hormonal, que puede alterar la producción hormonal normal del parénquima pineal sano, o bien que interfiere por compresión en el eje hipotálamo-hipofisario.

En el anciano, los niveles medios de melatonina en plasma representan aproximadamente la mitad que en adultos jóvenes. La actividad de melatonina en LCR también disminuye con la edad, y estos cambios en los niveles podrían estar relacionados con variaciones en la liberación, aumentos en el metabolismo, aumento de la sensibilidad a la luz, o bien pérdida de receptores pineales beta-adrenérgicos.

Estudios en diversos animales y en el hombre sugieren que la melatonina puede jugar un importante papel en determinadas alteraciones del movimiento, en la fisiología del sueño y en la regulación de la actividad bioeléctrica cerebral.

Cuando se administra a dosis altas (400 mg/kg) a ratas y ratones, se induce la aparición de incoordinación, falta de actividad motora, relajación muscular, piloerección y vasodilatación en extremidades (SUGDEN, 1983). A dosis superiores, se produce arreflexia, hipotermia, alteraciones respiratorias y muerte. El máximo efecto se obtiene entre 15 y 30 minutos tras la administración.

La melatonina también puede tener algo que ver con la enfermedad de Parkinson, puesto que la administración crónica aminora la rigidez y el temblor del parkinsoniano.

Asimismo, puede estar relacionada con la esclerosis lateral amiotrófica, por cuanto que las alteraciones microtubulares que ocasiona su administración a dosis altas, parecen ser más llamativas a nivel de las motoneuronas espinales (WEINER, 1980).

Por otra parte, la glándula pineal y la melatonina parecen jugar algún papel en la regulación de la actividad bioeléctrica cerebral (SUGDEN, 1983) y se ha demostrado que están involucradas en el mecanismo del sueño. La administración de melatonina exógena es beneficiosa en varios modelos experimentales de epilepsia y tanto la pinealectomía como la administración de anticuerpos antimelatonina han sido relacionados con la aparición de crisis epilépticas, aunque con notables variaciones según las distintas especies.

En gatos se ha visto que la melatonina, administrada directamente en el hipotálamo, provoca el sueño (MARCZYNSKI y COLS., 1964). Cuando se administra intraperitoneal, prolonga en la rata el sueño inducido por barbitúricos (BARCHAS y COLS., 1967; SUGDEN, 1983). Se ha estudiado la relación entre pineal y melatonina, y la fase de sueño REM. La pinealectomía en la rata no produce cambios en la cantidad total de sueño REM y sueño de ondas lentas, pero abole la ritmicidad del sueño paradójico (MOURET y COLS, 1974). Por otra

parte, se ha comprobado también en la rata, que cuando se administra la melatonina por la mañana, disminuye el sueño no REM, pero cuando se da por la noche, no muestra ningún efecto sobre las distintas fases del sueño.

En el ser humano se ha comprobado que la administración de melatonina intranasal causa sueño (VOLLRATH y COLS., 1981). Además, cuando se administra intravenosa, el sujeto se duerme, entre 15 y 20 minutos después, y aumenta la fase de sueño REM.

Un análisis de niveles plasmáticos de melatonina realizado en 19 pacientes epilépticos y en 6 sujetos normales, durante el sueño, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, se encontró, tanto en los epilépticos como en los sujetos normales, que los niveles de melatonina precedidos por sueño REM fueron más altos que en otras muestras. Puesto que el sueño REM está asociado a un aumento de la actividad autonómica, los niveles más altos de melatonina podrían deberse a la liberación de noradrenalina pineal, capaz de provocar un aumento en la síntesis de melatonina (SIZONENKO y COLS, 1979).

Los mecanismos por los cuales la melatonina produce efectos sedantes y anticonvulsivantes no son bien conocidos. Las dos hipótesis fundamentales son la interacción con neuronas serotoninérgicas o bien con receptores cerebrales de benzodiacepinas (SUGDEN, 1983).

El efecto inhibitorio de la melatonina sobre la actividad neuronal espontánea de la formación reticular mesencefálica puede contribuir a cambios en el ciclo sueño-vigilia y tener acción anticonvulsivante (PAZO, 1979). Sin embargo, dosis que en los roedores tienen un claro efecto relajante (20 mg/Kg) no inducen alteraciones de las concentraciones cerebrales de melatonina (SUGDEN, 1983).

En cuanto a la presencia de receptores de benzodiacepinas, se ha confirmado su existencia, al menos en la pineal de la rata y de los bóvidos. Las benzodiacepinas pueden prolongar y aumentar la estimulación noradrenérgica de la N-acetil-transferasa y, a altas

dosis, pueden estimular la N-acetil-transferasa en ausencia de noradrenalina. Puesto que la N-acetil-transferasa es la más importante enzima reguladora de la producción de melatonina, la terapia con benzodiacepinas, podría aumentar los niveles de ésta.

Los estudios ya reseñados sugieren que la melatonina podría ser útil como tratamiento del insomnio, y, por otra parte, se ha sugerido que cuadros de narcolepsia podrían estar relacionados con estados de hipermelatoninemia, puesto que en pacientes narcolépticos se encuentran niveles séricos elevados de melatonina, y además no se detectan en ellos cambios circadianos.

Se ha pensado también que la glándula pineal puede ser importante en el stress y en ciertos trastornos psiquiátricos, como la depresión y la esquizofrenia (WETTERBERG y COLS., 1976; YOUNG y SILMAN, 1981). De hecho, drogas antidepresivas pueden provocar cambios en los ritmos circadianos de los receptores beta-adrenérgicos y, por tanto, alterar la producción de melatonina (FRIEDMAN y COLS., 1984). Por otra parte, la administración aguda de varios agentes antidepresivos aumentan los niveles pineales y plasmáticos de melatonina, probablemente como consecuencia de una acción agonista beta-adrenérgica de estas drogas. Sin embargo, tratamientos crónicos reducen estas elevaciones, lo que se interpreta como una disminución de la sensibilidad de los receptores beta-adrenérgicos, causada por el uso continuado de la droga.

En pacientes con esquizofrenia, se han encontrado niveles disminuidos de melatonina, aunque estos resultados han sido discutidos y estudios acerca de niveles de hidroxí-orto-metiltransferasa, en pineales de cadáveres de esquizofrénicos, no son significativamente diferentes de los que presentan otros sujetos.

También puede haber alguna relación entre la melatonina y la ACTH en el hombre (WETTERBERG, 1983), habiéndose señalado que los pacientes con enfermedad de Cushing pueden presentar niveles bajos de melatonina sérica durante la noche. Estos niveles bajos

nocturnos se han encontrado también en pacientes depresivos, y se ha planteado incluso que su demostración podría ser una especie de marcador genético de pacientes predispuestos a presentar cuadros depresivos.

En cuanto a la relación entre melatonina y dolor, se ha señalado que los opiáceos endógenos podrían regular, de algún modo, la función pineal y se ha demostrado que la melatonina tiene propiedades analgésicas en los mamíferos (KAVALIERS y COLS., 1983; SUGDEN, 1983).

La melatonina podría actuar liberando péptidos endógenos, que actuarían sobre receptores opiáceos inductores de analgesia o de catatonia. Experimentalmente, la catatonia inducida por ketamina aumenta en los momentos de oscuridad, pero este aumento es contrarrestado por la pinealectomía. En esta misma línea, se sabe que la catatonia inducida por ketamina durante la fase lumínica, se prolonga por agonistas adrenérgicos, precursores de la melatonina.

En la actualidad se está estudiando la relación entre la pineal y el stress, habiéndose descrito hipertrofia e hiperplasia de los pinealocitos tras situaciones de stress acústico e igualmente se han señalado alteraciones de estas células en pacientes con ulcus. FEVRE y COLS. (1979) han sugerido que los picos de secreción de melatonina, a lo largo del día, podrían coincidir con situaciones de stress.

En otra línea de estudios, diversos investigadores han examinado los efectos de la melatonina o de la pinealectomía sobre el crecimiento de tumores, como el melanoma, carcinoma de mama, leucemias, carcinoma de pulmón, etc. (LAPIN, 1979; MOSKOWITZ y WURTMAN, 1977; RELKIN, 1983; TAPP, 1981). La mayoría de los trabajos en este sentido, sugieren un papel inhibitor de la pineal sobre el crecimiento tumoral, posiblemente por efecto sobre la actividad mitótica, sobre el sistema inmunocompetente, sobre la STH, la somatomedina, o sobre la secreción adrenocortical o de catecolaminas (QUAY y GORRAY, 1980; TAPP, 1981).

Se ha comprobado que la pinealectomía aumenta el crecimiento del melanoma transplantado en el hámster, mientras que este efecto parece inhibirse tras la administración de melatonina (EL-DOMEIRI y GUPTA, 1976). Por otra parte, se sabe que la incidencia de algunos carcinomas, inducidos en la rata, aumenta tras la pinealectomía (KOTHARI y COLS, 1984).

Para BARTSCH (1981), los efectos de la melatonina sobre el crecimiento tumoral dependen del momento del día en el que se administra la droga. En base a esta suposición, se han estudiado los niveles y ritmo de secreción de melatonina en pacientes cancerosos, observándose que en pacientes con cáncer de mama, los niveles de 24 horas son más bajos que en grupos control, siendo también anómalo el ritmo de secreción (BARTSCH y BARTSCH, 1981). En otros estudios se ha visto que estas modificaciones pueden estar influenciados, de algún modo, por la edad de los pacientes.

La posibilidad de que los niveles plasmáticos de melatonina puedan ser útiles como marcadores tumorales ha llevado a la realización de diversos estudios, con resultados contradictorios. Sin embargo, se ha señalado que los niveles bajos nocturnos podrían indicar la presencia de cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos.

En el caso de tumores pineales, no se ha llegado a unas conclusiones válidas sobre la posibilidad de que diversos tipos de tumor se asocien a modificaciones de los niveles plasmáticos de melatonina, aunque parece cierto que, tras la extirpación de diversos tumores pineales, estos niveles descienden de forma espectacular (NEUWELT y LEWY, 1983).

Se ha señalado también que la pineal podría estar relacionada con los mecanismos de regulación de la presión sanguínea. Al menos experimentalmente, en la rata, se han recogido evidencias de que la pinealectomía induce hipertensión arterial, efecto que se bloquea tras la administración de melatonina. Es posible que la hipertensión sea secundaria a una hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, o bien que la melatonina actúe como un

agente antihipertensivo por estimulación central de vías adrenérgicas inhibitoras.

En otro orden de cosas, la pinealectomía puede alterar la correcta maduración de la mielina en el Sistema Nervioso. En animales experimentales, si se realiza una pinealectomía en la época neonatal, se alteran las cadenas de ácidos grasos de la mielina (KAMBACK y COLS., 1982), disminuyendo de forma global, la cantidad de lípidos del Sistema Nervioso, y tiene lugar un retraso de la maduración cerebral (RELKIN y SCHNECK, 1975). Es posible que estas apreciaciones tengan interés en diversas enfermedades metabólicas, puesto que se ha descrito que, por ejemplo, en la enfermedad de Tay-Sachs existen anomalías estructurales de la glándula pineal.

Por último, hemos de citar brevemente que se han señalado relaciones entre la pineal y diversas enfermedades, tales como el glaucoma o la porfiria (WETTERBERG, 1983). En la hemocromatosis idiopática, que muchas veces se acompaña de hipogonadismo, se ha descrito que el ritmo circadiano de melatonina está alterado, o incluso no existe. En niños con hiperplasia suprarrenal congénita, el pico nocturno de melatonina es más bajo que en niños normales y además, cae muy precozmente durante la noche. En pacientes con síndrome de Turner, se han recogido niveles elevados de melatonina durante el día, y lo mismo ocurre en el caso de niños con deficiencias de STH y con hipogonadismo (ERLICH y APUZZO, 1985).

En definitiva, son múltiples los procesos patológicos en los cuales se ha encontrado modificación de los parámetros biológicos normales de melatonina. Sin embargo, a pesar de ello, su determinación en la clínica no parece haber pasado de una fase experimental y su utilidad práctica para el diagnóstico específico de tumores de la región pineal aún no ha sido establecida.

I.2. ANATOMIA PATOLOGICA DE LOS TUMORES DE LA REGION PINEAL.

Entre 1916 y 1923 KRABBE propuso el término genérico de "pinealoma" para describir todos los tumores que se originaban en la glándula pineal y en la parte posterior del III ventrículo.

En 1925, HORRAX y BAILEY subdividen por vez primera estos pinealomas en dos grupos. El primero de ellos estaría constituido por los llamados pinealomas espongiblasticos, por su similitud con el espongiblastoma cerebeloso (que hoy conocemos como meduloblastoma). El segundo grupo estaría formado por los llamados pinealomas de tipo adulto, o auténticos pinealomas, constituidos por células grandes, parenquimatosas pineales, y células linfoides en un estroma fibrovascular. Posteriormente, cuando al espongiblastoma cerebeloso se le denomina ya como meduloblastoma, al pinealoma espongiblastico se le designa como pineoblastoma (BAILEY y CUSHING, 1926).

En 1926, BAILEY y CUSHING definen el pineoblastoma como un tumor densamente celular, que crece rapidamente y que tendría en su estructura, además de células parenquimatosas, espongiblastos, pero no neuroblastos. Por su parte, el pinealoma es descrito por estos autores como un tumor formado por células grandes, esféricas, con prolongaciones terminadas en maza y agrupadas en nidos, entre los cuales existen células pequeñas, de aspecto linfoide. En 1931, GLOBUS y SILVERT señalan que la morfología de estos tumores recuerda extraordinariamente al aspecto morfológico de la glándula pineal durante el 5º mes y medio del desarrollo ontogénico, aspecto morfológico que, por otra parte, parece mantenerse desde esta época fetal hasta el nacimiento.

En 1933, DEL RIO HORTEGA señala que los tumores del parenquima pineal muestran por lo general una estructura semidiferenciada, pero sin llegar a alcanzar nunca el grado de diferenciación propio de la glándula adulta. Define el pineoblastoma como una neoplasia de

células linfoides, formando lóbulos, y señala, por otra parte, la existencia de una forma diferenciada, más madura, a la que denomina pineocitoma, y que sería un tumor caracterizado por un patrón bimórfico, de células grandes, epitelioides, dispuestas en mosaico entre otras células más pequeñas y de aspecto linfoide.

En 1939, BAGGENTOSS y LOVE añaden un nuevo grupo a la clasificación de los tumores pineales, que serían los ependimomas, quedando así más o menos definidos los ependimomas, pinealomas, pineocitomas, pineoblastomas y teratomas de esta región.

En 1944 se da un importante avance en la clasificación de los tumores pineales, cuando RUSSELL establece su teoría de que los tumores compuestos por grandes células esferoidales, separadas por un estroma conectivo e infiltrados por elementos de aspecto linfoide, hasta entonces llamados pinealomas, eran neoplasias relacionadas más con los teratomas que con las células parenquimatosas pineales. De los 5 casos que presenta entonces, en apoyo de esta teoría, uno estaba asociado a un coriocarcinoma, otro con un teratoma, y un tercero, con un quiste dermoide. Basada en sus apreciaciones, RUSSELL emite la opinión de que los tumores formados por células grandes, mezcladas con células pequeñas, de aspecto linfoide, están frecuentemente asociados a focos de teratoma, llamándoles teratomas atípicos y considerándoles como resultado de la diferenciación de una línea celular. A los tumores análogos, pero localizados en la parte anterior del III ventrículo, les designa como pinealomas ectópicos y les considera indistinguibles de los teratomas atípicos, excepto por su localización. En 1947, FRIEDMAN reitera la semejanza histológica entre estos tumores, los seminomas del testículo y los disgerminomas del ovario, y propone para ellos el término de germinomas.

Posteriormente, los estudio ultraestructurales realizados sobre seminomas testiculares (PIERCE, 1966), disgerminomas de ovario (LYNN y COLS., 1967), KAY y COLS., 1972; HOU-JENSEN y KEMPSON, 1974), pinealomas ectópicos (MISUGI y COLS., 1967; HIRANO y COLS., 1975), y teratomas atípicos (RAMSEY, 1965; CRAVIOTO y

DART, 1973; TABUCHI y COLS, 1973; TANI y COLS, 1974; MARKESBERY y COLS., 1976) han permitido confirmar las similitudes morfológicas entre todos estos tipos tumorales y han identificado definitivamente como linfocitos, las células pequeñas presentes en su estroma.

En 1971, RUSSELL y RUBINSTEIN proponen la siguiente clasificación para los tumores pineales:

I. TERATOMAS

- a) Teratomas típicos y teratoides.
- b) Germinoma o teratoma atípico.

II. PINEALOMAS

- a) Pineocitoma.
- b) Pineoblastoma.

III. TUMORES GLIALES Y OTROS.

IV. LESIONES QUISTICAS.

Por su parte, RUBINSTEIN, en 1972, los clasifica en:

I. TUMORES DE CELULAS GERMINALES

- a) Teratoma
- b) Germinoma
- c) Coriocarcinoma
- d) Carcinoma embrionario

II. TUMORES DEL PARENQUIMA PINEAL

- a) pineocitoma
- b) pineoblastoma
- c) ganglioneuroma y ganglioglioma
- d) quemodectoma

III. OTRAS NEOPLASIAS

- a) meningiomas
- b) quistes pineales
- c) quistes gliales

En 1977, DE GIROLAMI hace su propia clasificación, incluyendo dentro de los tumores de células germinales, los germinomas y los teratomas, según habían establecido ya RUSSELL y RUBINSTEIN. La clasificación de DE GIROLAMI sería:

I. TUMORES DE CELULAS GERMINALES

1. GERMINOMAS

- a) - de la parte posterior del III ventrículo y pineal.
- b) - de la parte anterior del III ventrículo, supraselar o intraselar.
- c) - lesiones combinadas, aparentemente no contiguas.

2. TERATOMAS

- a)- crecimiento de dos o tres líneas germinales con diferente grado de diferenciación.
- b)- quistes dermoides o epidermoides, con o sin focos sólidos de teratoma.
- c)- formas histológicamente malignas, con o sin focos de teratoma benigno, sólido o quístico: teratocarcinoma, coriocarcinoma, carcinoma embrionario, etc., y combinaciones de éstos con focos de germinomas.

II. TUMORES DEL PARENQUIMA PINEAL.

1. DERIVADOS DE LOS PINEOCITOS.

- a) - Pineocitomas
- b) - Pinealoblastomas
- c) - Ganglioglioma y quemodectoma.
- d) - Formas mixtas y transicionales.

2. DERIVADOS DE LA GLIA.

- a) - astrocitomas
- b) - ependimomas
- c) - Formas mixtas y otros gliomas.

III. TUMORES DE ESTRUCTURAS DE SOSTEN O ADYACENTES

1. Meningiomas
2. Hemangiopericitomas

IV. LESIONES NO NEOPLASICAS

1. Quistes degenerativos gliales
 2. Quistes aracnoideos.
-

Para la escuela europea, los germinomas derivarían de células embrionarias, mientras que los teratomas derivarían de blastómeros desplazados durante el desarrollo embrionario precoz y que han escapado de la influencia de ciertos factores organizadores de la diferenciación celular.

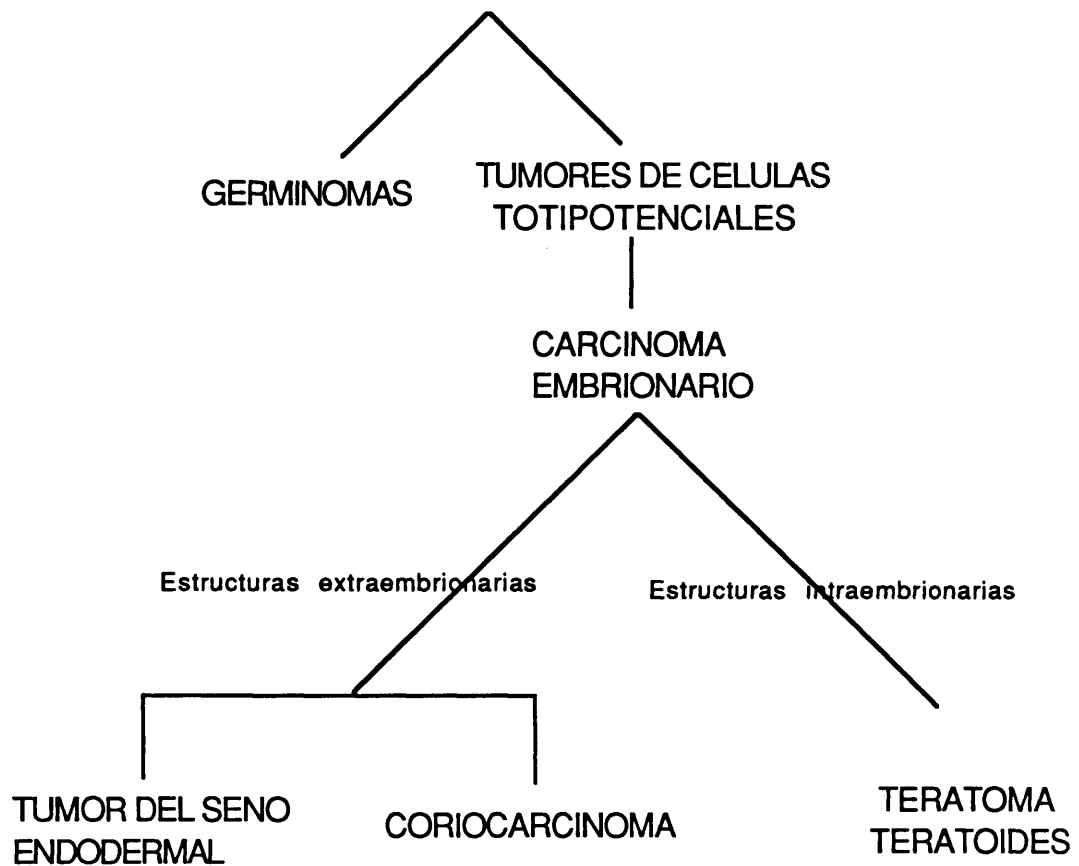
Para FRIEDMAN y MOORE (1946) y DIXON y MOORE (1952), la célula del carcinoma embrionario es multipotencial y puede diferenciarse en células trofoblásticas (coriocarcinoma) o células de las tres capas embrionarias (teratoma).

TEILUM (1965) incluye el tumor del seno endodermal (tumor del saco vitelino) entre los tumores germinales, y establece el esquema de diferenciación celular que es mostrado en la página siguiente:

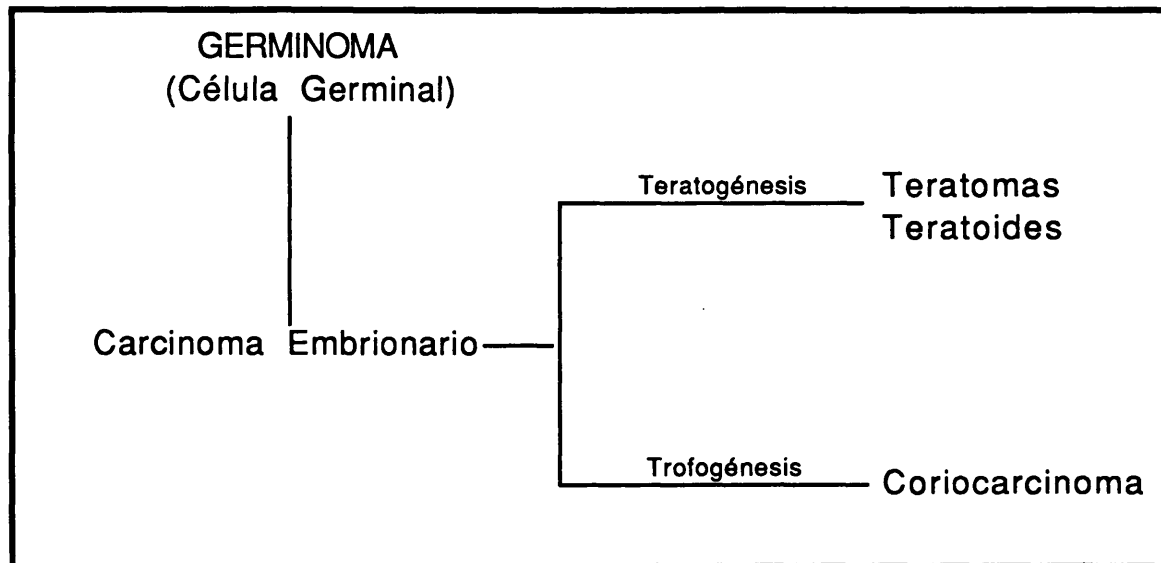
TUMORES GERMINALES

TEILUM (1965)

CELULA GERMINAL



Por su parte, FRIEDMAN y MOORE (1946) clasifican así los tumores de células germinales:



Para estos autores, los teratomas y teratoides derivarían de las células germinales, dando base a la clasificación de estas lesiones dentro de las neoplasias de origen germinal.

I.2.a. GERMINOMAS

Sinonimia: pinealoma, teratoma atípico.

Conocido en algunas clasificaciones como pinealoma, término acuñado por KRABBE (1923) por su similitud con la estructura de la pineal fetal (GLOBUS y SILVER, 1931). Su similitud con formas atípicas de teratoma fue valorada por RUSSELL (1944) que propone para ellos el término de teratomas atípicos.

El origen de este tumor parece ser la célula germinal primitiva.

Es el tumor más frecuente de la región pineal, y se considera que representa más del 50 % de las neoplasias de esta zona. Aunque la localización más frecuente de los germinomas es la región pineal, estos tumores pueden también encontrarse en otras regiones, en línea media, desde la hipófisis a la pineal, siendo difícil determinar con certeza el origen del tumor cuando ha alcanzado un cierto tamaño.

La mayor parte de los germinomas aparecen en la segunda y tercera décadas de la vida, con un pico en la última mitad de la segunda década y tienen, cuando están localizados en la región pineal, un claro predominio en varones (DAYAN y COLS., 1966).

Ejemplos significativos de la coexistencia de germinomas con teratomas típicos han sido recogidos por RUSSELL y RUBINSTEIN (1971), RUBINSTEIN (1972), y DAYAN y COLS. (1966). Se han descrito también casos de germinomas hipotalámicos asociados a teratoma mediastínico (DAYAN y COLS., 1966).

Los germinomas pequeños pueden aparecer como lesiones bien definidas y restringidas a la pineal. Cuando son mayores, pueden infiltrar estructuras vecinas, especialmente los tubérculos cuadrigéminos y las paredes del III ventrículo. Las metástasis pueden tener lugar en el suelo del III ventrículo y pueden

encontrarse depósitos en el sistema ventricular y en el espacio subaracnoideo medular (BAGGENTOSS y LOVE, 1939; FOWLER y COLS., 1956; DAYAN y COLS., 1966).

También pueden dar metástasis pulmonares, especialmente en sujetos sometidos a craneotomía, o cuando existe invasión de senos venosos. TOMPKINS y COLS. (1950) describen dos casos que metastatizaron en pulmón y en pulmón y ganglios linfáticos, respectivamente. En uno de ellos, el tumor invadía el seno recto y en el segundo caso, las metástasis se produjeron tras haber realizado una biopsia del tumor.

También se han descrito metástasis de germinomas tras la implantación de sistemas de derivación del LCR (HORI y COLS., 1971; SHIBATA y COLS, 1972; SHIBASAKI y COLS, 1977; NEUWELT y COLS, 1979; HAIMOVIC y COLS., 1981).

La superficie de corte de estos tumores es generalmente blanda, de color gris o rojo grisáceo, y de consistencia granular y apariencia opalescente.

El aspecto microscópico es típico. El tumor está dividido en lóbulos de tamaño y forma irregular, separados por bandas de tejido conectivo vascularizado. Está constituido por dos tipos de células: unas, grandes, poligonales o esferoidales, son los elementos esenciales del tumor, como demuestran las numerosas figuras de mitosis que en ellas aparecen. Los límites celulares están bien definidos. El citoplasma es eosinófilo, vacuolado, sin prolongaciones citoplasmáticas. El núcleo es grande, central y esférico. Tiene un nucleoplasma, pálido, vesicular, con variable cantidad de cromatina. El nucleolo generalmente es grande, central y eosinófilo. Estas células, entre las cuales no se identifican elementos gliales, no se impregnan con las tinciones argénticas.

El segundo elemento celular, característico de estos tumores, está representado por elementos de pequeño tamaño, hoy día identificados como linfocitos, y están irregularmente distribuidos o en acúmulos, en el seno del tumor.

La caracterización inmunohistoquímica de estos linfocitos muestra que entre el 70 y 80 % de ellos son de tipo T, mientras que entre el 20 y 30 % son linfocitos B. En base a estas y otras apreciaciones se ha señalado recientemente que existe una diferencia en la respuesta inmunológica del huesped frente a estos tumores, en comparación con la respuesta inmunológica que acontece ante otros tumores intracraneales (SAITO y COLS., 1989). Sin embargo, no se han realizado hasta el momento actual estudios que valoren la presencia de linfocitos tipo NK en el estroma de estas neoplasias.

Es frecuente encontrar en los germinomas áreas de tejido teratomatoso y otro rasgo característico es la marcada reacción glial que les rodea, lo que es particularmente frecuente en los germinomas de localización hipotalámica. En algunos casos aparece una reacción granulomatosa de células gigantes multinucleadas, mezcladas con un infiltrado linfocitario, células plasmáticas y macrófagos, de forma similar a lo que ocurre en los seminomas testiculares y disgerminomas. Se ha sugerido que esto representa una reacción inmunológica específica de este tipo de tumor (MARSHALL y DAYAN, 1964), aunque es bien conocida la presencia de infiltrados linfocitarios en otros tumores del Sistema Nervioso, como los gliomas (RIDLEY y CAVANAGH, 1971). Para MARKESBERY y COLS. (1976), el gran número de linfocitos en estos tumores podría explicarse por la ausencia de barrera hematoencefálica en la pineal.

En cultivo de tejidos, el crecimiento de gran cantidad de macrófagos y de linfocitos, y de escaso número de células tumorales, podría explicarse por una dificultad de la célula tumoral para sobrevivir en el medio de cultivo, o bien porque los linfocitos y los macrófagos ejercen una acción citotóxica antitumoral.

Ultraestructuralmente, las células tumorales tienen de 15 a 20 μm de tamaño. Los núcleos son grandes, ovoides, conteniendo moderada cantidad de cromatina y un gran nucleolo con nucleolema claro. Ocasionalmente pueden verse inclusiones citoplasmáticas (MARKESBERY y COLS, 1976). El citoplasma, pálido, contiene un número moderado de mitocondrias, redondas u ovales, y gotas de

lípidos, gran cantidad de ribosomas, escaso retículo endoplásmico y pocos cuerpos densos. Hay poco aparato de Golgi y abundantes gránulos de glucógeno. Ocasionalmente se observan centriolos y en algunas células pueden verse cuerpos laminados. También pueden encontrarse cuerpos multivesiculares y figuras de mielina. Ocasionalmente, se observan entre las células tumorales, desmosomas y otras uniones especializadas.

El estudio histoquímico de estas células muestra reacción positiva para la fosfatasa alcalina (BEELEY y COLS., 1973; KOIDE y COLS., 1980), y recientemente SHINODA y COLS. (1985) han señalado la alta especificidad de la fosfatasa alcalina placentaria como marcador tisular de estos tumores. En los casos en los que se ha realizado estudio de histofluorescencia, se ha hallado una fluorescencia granular amarilla que, por no desaparecer con borhidrato de sodio, en solución en isopropanol, se cree que es autofluorescencia. En cualquier caso, no se ha encontrado serotonina ni catecolaminas en estos tumores.

Otro tipo celular encontrado en los germinomas son los macrófagos, que muestran característicamente un gran tamaño y un gran núcleo, con cromatina densa, situada marginalmente, a lo largo de la membrana nuclear, y prominentes nucleolos. Poseen abundantes prolongaciones citoplasmáticas, llenas de mitocondrias, de tamaño variable, y cuerpos densos rodeados de membranas. Su citoplasma contiene también variable cantidad de retículo endoplásmico granular, ribosomas y poli-ribosomas, aparato de Golgi, pequeñas vesículas, microtúbulos y microfilamentos. En la superficie de la célula hay numerosas prolongaciones que se proyectan en todas direcciones y ocasionalmente rodean detritus celulares.

En los germinomas podemos encontrar también, aunque en número escaso, astrocitos fibrosos cuyo citoplasma contiene abundantes filamentos de 100 Å, pocas mitocondrias y una pequeña cantidad de retículo endoplásmico. Algunas prolongaciones citoplasmáticas pueden encontrarse entre las células tumorales.

En 1976, MARKESBERY y COLS. estudian un germinoma en el que describen cinco tipos diferentes de células: células primarias tumorales, macrófagos, linfocitos, células plasmáticas y astrocitos. Estos tipos son similares a los descritos en estudios ultraestructurales por otros autores (CRAVIOTO y DART, 1973; RAMSEY, 1965; TABUCHI y COLS., 1973; TANI y COLS., 1974; KOIDE y COLS., 1980).

En ocasiones, los germinomas pueden tener un crecimiento invasivo, afectando al hueso petroso (ROBERTSON, 1960), al ganglio de Gasser (LEWIS y COLS, 1963) y a las estructuras adyacentes (DAYAN y COLS., 1966).

I.2.b. CORIOCARCINOMA

Son tumores extraordinariamente malignos y representan el 0.23 % de todos los tumores intracraneales y se da preferentemente en varones, en la segunda década de la vida. El 60 % de los coriocarcinomas intracraneales se originan en la región pineal y solo el 57 % son formas puras. El resto son formas mixtas, con áreas de teratoma maligno, teratocarcinoma, germinoma, carcinoma embrionario o tumor del seno endodermal.

El tumor es rojo oscuro, nodular y blando, relativamente bien delimitado del parenquima circundante (KAWAKAMI y COLS., 1980). Suele presentar áreas de hemorragia y de necrosis. Generalmente coexisten áreas de células grandes junto con áreas de células gigantes. Las primeras son de aspecto poliédrico, con citoplasma basófilo, límites celulares bien definidos y núcleo redondo, vacuolado, con nucleolo bien definido. Estas células recuerdan a las del trofoblasto. Por otra parte, las células gigantes recuerdan a las del sincitiotrofoblasto y son eosinófilas, multinucleadas e hipercromáticas, con límites celulares mal definidos (ESCALONA, 1986).

Estas últimas células serían las responsables de la secreción de gonadotropina coriónica, dato extraordinariamente útil para la detección bioquímica del tumor y para su identificación inmunohistoquímica.

I.2.c. TUMOR DEL SENO ENDODERMAL.

También conocido como tumor del saco vitelino. Se trata de un tumor extraordinariamente infrecuente, habiéndose descrito solo casos aislados (BESTLE, 1968; JELLINGER y COLS., 1970; JELLINGER, 1973; ALBRECHTSEN y COLS., 1972; BARLOW y COLS., 1974; PRIOLEAU y WILSON, 1976; YOSHIKI y COLS., 1976; TAKEI y COLS., 1977; TAVCAR y COLS., 1980).

El tumor es firme, de aspecto grisáceo y muy vascularizado. Su aspecto microscópico es similar al señalado por TEILUM (1959, 1965, 1971) en los casos de localización ovárica (BESTLE, 1968). Suelen observarse células de aspecto estrellado, en el seno de una trama laxa, vacuolada, formada por amplias mallas o cavidades quísticas, a menudo limitadas por células planas, mesoteliales y mostrando, algunas veces, focos de hematopoyesis en los capilares adyacentes. Este patrón característico recuerda al mesodermo extraembrionario.

Otras áreas más diferenciadas del tumor están constituidas por unas peculiares formaciones, conocidas como cuerpos de Schiller-Duval y que están representadas por estructuras organoides, centradas por un capilar y rodeadas de dos estratos de células epitelioides, separadas por un espacio vacío claro. Menos característicos son pequeños agregados de células embrionarias indiferenciadas, también presentes en el tumor.

En algunas áreas se aprecian estructuras quísticas, limitadas por células planas con núcleo prominente, o bien quistes bien individualizados, limitados por un epitelio pálido, columnar y mucinoso.

Desde el punto de vista de su identificación bioquímica e inmunohistoquímica, se ha señalado que las células propias de estos tumores, muchas veces presentes en áreas histológicas de otros tumores germinales mixtos, pueden segregar alfa-feto-proteína, que puede identificarse tanto en sangre y LCR como en el tejido tumoral.

I.2.d. CARCINOMA EMBRIONARIO

Son tumores también muy infrecuentes. Las escasas observaciones publicadas lo han sido, entre otros, por BORIT (1969), BESTLE (1968), NISHIYAMA y COLS. (1966), JELLINGER y COLS. (1970), JELLINGER (1973), SAKATA (1975), CARRILLO y COLS. (1977), ARITA y COLS. (1978).

En estos tumores son infrecuentes las formas puras y casi siempre coexisten con zonas de tumor del seno endodermal, germinoma, coriocarcinoma, teratomas más o menos indiferenciados, etc.

Se ha señalado que estos tumores son análogos, histológicamente, al carcinoma embrionario del testículo y muestran rasgos histológicos que recuerdan diferentes estadios del desarrollo embrionario.

En el caso de BORIT se describen capas de células cuboidales que semejan al saco vitelino, focos de células columnares vacuoladas, que forman estructuras glanduliformes, cuerpos embrioides, que remedan al primitivo endodermo, emergiendo del amnios, áreas semejantes a villi placentarios inmaduros y cuerpos de Shiller-Duval. En el caso descrito por CARRILLO y COLS, aparecían filas de células cuboideas, con pobre citoplasma y núcleos anisomórficos, ocasionalmente dispuestas en situación perivascular y mostrando una estructura papilar o bien delimitando espacios vacíos, semejando glándulas. En otras zonas, había grupos de células pleomórficas, semejando cuerpos embrioides. Estos grupos se presentaban como masas sólidas o parcialmente quísticas.

Desde el punto de vista biológico, son tumores invasivos, malignos, y que metastatizan.

I.2.e. TERATOMAS.

La región pineal es el lugar intracraneal más común para el crecimiento de estas neoplasias (RUSSELL y RUBINSTEIN, 1959), aunque no son infrecuentes en situación parapineal (Mc LEAN, 1935; WALTON, 1949). Revisiones excelentes se encuentran en los trabajos de WILLIS (1951) y TAMURA y COLS. (1966).

El teratoma se define como una neoplasia originada de células totipotenciales y compuesta por una amplia variedad de tejidos, extraña al órgano o lugar anatómico donde se desarrolla y en la cual pueden identificarse tejidos derivados de las tres capas germinales. Cuando no se encuentran derivados de las tres capas germinales, suele hablarse de teratoides (HOSOI, 1930).

Los teratomas están prácticamente restringidos a varones y generalmente se manifiestan en las primeras dos décadas de la vida (RUSSELL y RUBINSTEIN, 1972; SOAS, 1966). El pico de mayor incidencia ocurre en la segunda década.

Macroscópicamente, estas lesiones suelen estar bien definidas y muestran una superficie redondeada o irregularmente lobulada. La superficie de corte suele ser abigarrada y puede mostrar áreas blanquecinas o amarillentas, sólidas, con focos de hemorragia. Pueden existir zonas quísticas, marrón oscuras y elementos tales como hueso, cartílago o pelos. El hallazgo de dientes es más infrecuente. Los quistes, de tamaño variable, son comunes y pueden ser de carácter dermoide.

Los teratoides son menos fácilmente reconocibles. Son susceptibles de hemorragia o necrosis central y pueden mostrar tendencia invasiva.

El aspecto microscópico de los teratomas es siempre similar, independientemente de su localización y depende de los tejidos diferenciados derivados de las tres hojas germinales. Aparecen focos de epitelio escamoso, cartílago, elementos glandulares, etc. También pueden encontrarse focos de tejido neuroectodérmico, incluyendo áreas de células ganglionares, epitelio de plexos coroides, e incluso epitelio medular primitivo (ZEITLIN, 1935).

No es infrecuente que los teratomas típicos tengan áreas con los rasgos característicos de los germinomas.

En las formas teratoides, menos diferenciadas, hay generalmente una mezcla de túbulos, algunos de los cuales están formados por un epitelio columnar de células secretoras de moco, mientras que otros tienen un epitelio cuboideo más indiferenciado. Generalmente los túbulos están separados por cantidades variables de estroma, con haces de células musculares lisas. También pueden aparecer focos, quísticos o sólidos, de epitelio escamoso, cartílago, etc.

En los llamados teratomas malignos (terato-carcinomas), aparecen áreas de franca malignidad histológica, o zonas de coriocarcinoma, carcinoma embrionario, tumor del seno endodermal, etc. En la literatura se recogen casos de tumores clasificados como teratomas bien diferenciados, que luego metastatizan y recidivan localmente con el aspecto de un teratoma maligno, como carcinoma embrionario o como germinoma (NAGASAWA y COLS., 1984).

I.2.f. TUMORES DEL PARENQUIMA PINEAL.

Representan entre el 11 y el 20 % de los tumores de la región pineal (Mc GOVERN, 1949; KOIDE y COLS., 1980). Tradicionalmente se dividen en dos grupos: tumores formados por células de aspecto más o menos maduro (pineocitomas) y tumores de aspecto más inmaduro (pinealoblastomas), pudiendo encontrarse formas transicionales.

Las formas más indiferenciadas son características de edades más precoces, generalmente en la primera década de la vida, siendo similar la incidencia en ambos sexos.

Pineocitomas

Son tumores compuestos por células relativamente maduras del parenquima pineal. Crecen lentamente, están bien delimitados y no suelen ser invasivos, aunque algunas veces se comportan como tumores agresivos. Ambos sexos se afectan con igual frecuencia.

La apariencia microscópica recuerda el patrón de la glándula pineal normal. El tumor está dividido en nidos y grupos de células por un delicado tejido conectivo.

Las células son generalmente pequeñas, con un núcleo oscuro y con gruesos nódulos de cromatina. El nucleolo generalmente no es evidente. Pueden verse figuras de mitosis que no están relacionadas con el mejor o peor comportamiento biológico del tumor. El citoplasma generalmente está mal definido y a menudo muestra una prolongación citoplasmática que se impregna con las técnicas argentícas específicas para células del parenquima pineal (DEL RIO HORTEGA, 1932; DE GIROLAMI y ZVAIGZNE, 1973). Un rasgo prominente es la formación de rosetas de tipo Homer-Wright, y sobre todo las grandes rosetas pineocitomasas, en las que las células se sitúan alrededor de una zona central, ocupada por un material pálido y eosinófilo. Con las técnicas de plata, incluyendo el método de BIELCHOWSKY para fibras nerviosas, se ha podido conocer que el centro de estas rosetas está formado por una delicada maraña de fibras nerviosas, terminadas en pequeñas mazas.

A veces, los pineocitomas pueden metastatizar, por vía del LCR y en ese caso, estas metástasis suelen mostrar las características de los pinealoblastomas que describiremos más adelante, pudiéndose encontrar en ellas, además, tanto células de aspecto pineal como

astrocitos (HERRICK y RUBINSTEIN, 1979; BORIT y BLACKWOOD, 1979; NIELSEN y WILSON, 1975).

Entre los pineocitomas existen formas con diferenciación neuronal y astrocitaria, en las cuales se han descrito rosetas y células ganglionares grandes atípicas, que muestran a menudo múltiples prolongaciones citoplasmáticas y gránulos de Nissl (RUBINSTEIN y OKAZAKI, 1970; RUBINSTEIN, 1972; HERRICK y RUBINSTEIN, 1979). En los casos con diferenciación astrocítica, ésta se demuestra por la presencia de gliofilamentos con la hematoxilina fosfotúngstica y por la demostración de proteína gliofibrilar. En los ejemplos de este tipo, descritos por HERRICK y RUBINSTEIN (1979), no existía el típico patrón lobular del tumor, estaban muy vascularizados y mostraban focos de hemorragias, antiguas y recientes.

En 1975, NIELSEN y WILSON describen la ultraestructura de un pineocitoma con diferenciación neuronal y astrocítica, señalando cómo las células tumorales mostraban un citoplasma abundante, con numerosas cisternas de retículo endoplásmico, poli-ribosomas y mitocondrias, lisosomas y vesículas de contenido denso. Entre los rasgos más llamativos, destacaba la presencia de gran número de prolongaciones citoplasmáticas muy juntas, conteniendo numerosos microtúbulos con diámetro de 25 a 30 nm. En estas prolongaciones se observaron también vesículas de núcleo denso y grupos de vesículas claras. A menudo las vesículas aparecían alineadas a lo largo de franjas citoplasmáticas, cercanas a zonas donde existían complejos sinápticos.

Para HERRICK y RUBINSTEIN (1979), los pineocitomas con diferenciación neuronal, o con diferenciación neuronal y astrocítica, tienen menor tendencia a metastatizar y se dan más frecuentemente en sujetos de edad adulta. Para estos autores, estos tumores serían los subtipos de pineocitomas con mayores supervivencias, superiores en algunos casos a los 8 años, mientras que opinan que la supervivencia no es significativamente diferente entre los pineocitomas sin diferenciación astrocítica o neuronal y los pinealoblastomas.

La capacidad potencial de los pineocitomas para mostrar una diferenciación neuronal ha sido establecida por los siguientes datos:

- 1) Presencia, en estos tumores, de grandes rosetas, mayores que las de Homer-Wright, en las cuales las prolongaciones celulares muestran afinidad por las mismas impregnaciones argénticas que los axones.
- 2) La presencia de células ganglionares neoplásicas, fácilmente identificables con las técnicas histológicas habituales.
- 3) La demostración ultraestructural en estas células de los rasgos propios de las neuronas.
- 4) La semejanza de algunas de estas neoplasias con los pineocitomas experimentales, cuya naturaleza neuronal ha sido claramente establecida por medio de la microscopía electrónica.
- 5) La correlación entre estos tumores y el conocimiento acerca de la citogénesis, estructura y función de la glándula pineal.

Las rosetas grandes de los pineocitomas (rosetas pineocitomasas de Borit), difieren de las típicas de Homer-Wright de los meduloblastomas, neuroblastomas, simpatoblastomas y algunos pinealoblastomas, no solo por el tamaño, sino por la presencia en ellas de terminaciones bulbosas argirófilas. La argirofilia de los procesos celulares sugiere un proceso de diferenciación, y ante la suposición de que los pineocitomas con diferenciación neuronal son menos agresivos, se ha interpretado que las rosetas grandes de estos tumores estarían formadas por neuronas maduras, más que por neuroblastos, interpretación que se apoya también en la observación de que muchas veces predominan estas rosetas en zonas donde se identifican células de aspecto claramente neuronal.

Por otra parte, la diferenciación ganglionar se establece inequívocamente con el microscopio electrónico, por la presencia de vesículas claras y oscuras en el citoplasma y en las prolongaciones celulares y por la presencia de complejos sinápticos. Por el contrario,

la presencia de prolongaciones citoplasmáticas con gliofilamentos, apoya la teoría de una diferenciación astrocítica, confirmando los datos aportados por la demostración de proteína gliofibrilar. Para RUBINSTEIN y HERMAN (1972), pueden coexistir en la misma célula organelas gliales y neuronales, sugiriendo la posibilidad de una diferenciación neoplásica divergente.

Entre los 41 tumores pineales descritos por HERRICK y RUBINSTEIN (1979), 15 pineocitomas mostraban diferenciación hacia astrocitos maduros o hacia células ganglionares. En su mayoría, existía una diferenciación mixta, glial y neuronal, mostrando áreas con el típico aspecto de un ganglioglioma (RUBINSTEIN y OKAZAKI, 1970).

En el caso descrito por NIELSEN y WILSON (1975), al que anteriormente nos hemos referido, la microscopía electrónica mostró en las prolongaciones de algunas células, microtúbulos, microfilamentos y vesículas electrodensas, mientras que en otras se observaron gliofilamentos, lo que llevó a la interpretación de dicho tumor como un pineocitoma con diferenciación gangliogliomatosa.

En 1976, VARAKIS y ZU RHEIN describen un pineocitoma experimental en el hámster, inducido por la cepa JC del papovavirus humano. Los rasgos morfológicos de este tumor, en el que se pudo encontrar hidroxindol-orto-metil-transferasa, fueron la presencia de prolongaciones citoplasmáticas terminadas en maza, con microtúbulos, vesículas claras y oscuras, franjas sinápticas y cilios de patrón 9 + 0, similares a las estructuras análogas encontradas normalmente en los fotorreceptores de la retina de la rata y del hámster y en los pinealocitos de la rata recién nacida. Estos datos confirman la potencialidad de las células neoplásicas pineales para desarrollar todos los caracteres morfológicos de las células ganglionares bien diferenciadas (HERRICK y RUBINSTEIN, 1979).

La capacidad alternativa, y a menudo concomitante, de los pinealocitos para diferenciarse en líneas astrocíticas, implica que las células pineales parenquimatosas tienen capacidad para una

diferenciación divergente neuroepitelial, o bien podría explicarse por la participación simultánea de dos tipos celulares diferentes en la formación del tumor.

Para HERRICK y RUBINSTEIN (1979), la diferenciación ganglionar en los tumores pineales estaría en concordancia con la función de neurotransductor de la glándula pineal. Por otra parte, la similitud estructural que existe entre la glándula pineal normal y los órganos quimio-receptores, podría explicar una forma divergente excepcional hacia un quemodectoma, también documentada en la literatura (SMITH y COLS., 1966).

La teoría de la multipotencialidad de las células del parénquima pineal puede sustentarse en los trabajos de DEL RIO HORTEGA (1932), para quien el neuroepitelio puede diferenciarse en tres líneas diferentes: La mayoría de las células que van a formar la pineal, se hacen pineocitos, conservando un carácter neuroepitelial modificado, y siendo éste un tipo de célula íntimamente relacionado con las neuronas sin axón (células amacrinas). Otras células neuroepiteliales se diferencian a células gliales, o excepcionalmente, a neuronas.

Un subtipo especial de pineocitoma, hasta ahora solo recogido excepcionalmente en la literatura está representado por el llamado pineocitoma papilar (TROJANOWSKI y COLS., 1982; D'ANDREA y COLS., 1987). Aunque se ha señalado una gran agresividad biológica para el mismo (TROJANOWSKI y COLS., 1982), el hecho de que tan solo existan tres descripciones del mismo, hace difícil obtener conclusiones al respecto.

Digamos, por último, que es admitido que en la pineal adulta existen astrocitos fibrilares bien diferenciados, y es posible que a este tipo de células pertenezcan los elementos gigantes que ocasionalmente se observan en la glándula (DEL RIO HORTEGA, 1932). Estas formas monstruosas pueden ser ocasionalmente identificadas en el seno de un pineocitoma y su presencia no influye sobre el pronóstico biológico de estos tumores.

En el momento actual, debido fundamentalmente a la poca frecuencia de pineocitomas en las distintas series, no se ha realizado un estudio sistemático que permita la caracterización inmunohistoquímica de los pineocitomas.

Pinealoblastomas

Los pinealoblastomas, también llamados pineoblastomas, son tumores muy malignos que, por lo general, afectan a niños en la primera década de la vida. En 1933 son descritos por DEL RIO HORTEGA como compuestos por células pequeñas y redondeadas, agrupadas en lóbulos o trabéculas y sustentadas por una red de tejido conectivo, siendo difícilmente distinguibles de los neuroblastomas.

Se considera que estas neoplasias son la forma indiferenciada de los pineocitomas. Son densamente celulares, con los núcleos redondos u ovales, conteniendo gruesos nódulos de cromatina. La presencia de figuras de mitosis es variable. El citoplasma está mal definido, es escaso y a menudo muestra una prolongación corta. En algunos casos, se reconoce claramente una arquitectura lobular, característica que suele estar presente en los pineocitomas.

Las tinciones argénticas específicas para células pineales pueden ser positivas en estos tumores (Mc GOVERN, 1949; RUSSELL y RUBINSTEIN, 1971), pero este dato no es constante (BRIHAYE, 1956). A veces se identifican rosetas idénticas a las del meduloblastoma, lo que puede representar la existencia de formas transicionales entre neoplasias maduras e indiferenciadas.

Ocasionalmente se encuentra en estos tumores un patrón en mosaico que recuerda la estructura de la pineal fetal. Cuando se reconoce una estructura lobular, suelen observarse las células de mayor tamaño en localización central, mientras que en las zonas periféricas están situadas las células más pequeñas, identificables como pineoblastos primitivos. Este patrón hace que algunas veces la

histología de estos tumores pueda confundirse con un germinoma, sin embargo, la distinta morfología de las células y la disposición de los vasos, centrales en los pinealoblastomas y periféricos en los germinomas, ayuda a clarificar el diagnóstico. Ocasionalmente se observan nidos de células grandes, pleomórficas, epitelioides, formando un patrón en mosaico. Otras veces aparecen células fusiformes, en una o varias capas, formando rosetas, con una luz central prominente que está limitada por una membrana eosinófila. Algunas veces, estas rosetas tienen forma tubular.

En su mayor parte, las rosetas del pineoblastoma son análogas a las que aparecen en los endimoblastomas y retinoblastomas (rosetas de Flexner-Wintersteiner) (RUBINSTEIN, 1970), pero también pueden apreciarse células pequeñas, ligeramente mayores que linfocitos, mostrando un núcleo oscuro y un citoplasma moteado, mal definido, que forman rosetas sin luz, en torno a un material fibrilar. Son las llamadas rosetas de Homer-Wright, o seudorrosetas de Bailey, que generalmente se interpretan como evidencia de una diferenciación neuroblástica. En otras zonas se aprecia una disposición circular de células pequeñas, similares a espongioblastos, con núcleo pequeño, oval e hipercromático, alrededor de los vasos sanguíneos. En ocasiones pueden encontrarse nidos de células con núcleo redondo, regular e hipercromático, y citoplasma con prolongaciones cortas, eosinófilas, que terminan en una formación bulbosa. Algunas de estas prolongaciones están agrupadas en haces que perforan una especie de membrana, abriéndose en abanico como un ramillete, o convergen desde una membrana cóncava, en una disposición muy sugerente de diferenciación retiniana. Estas formaciones son similares a las descritas como "fleuretas" o "floreillas" (TSO y COLS., 1970) en retinoblastomas y que han sido interpretadas como expresión morfológica de una diferenciación fotorreceptora.

Aunque la pineal de los mamíferos se considera formada por células secretoras, su posible transformación desde una célula primariamente fotorreceptora se apoya en la presencia de formas intermedias en vertebrados inferiores (COLLIN, 1971; VIVIEN-

ROELS, 1969, 1970), por una transitoria diferenciación de los pinealocitos a células semejantes a elementos fotorreceptores, durante el desarrollo ontogénico en la rata (ZIMMERMAN y TSO, 1975), por la presencia en el murciélago de células pineales que varían desde típicas células fotorreceptores a pinealocitos típicos a través de estadios intermedios (PEVET y COLS., 1977) y por la demostración de barras sinápticas, en los pinealocitos de los mamíferos, que semejan el aparato sináptico de las células sensoriales (COLLIN, 1976; STEFANKO y MANSCHOT, 1979).

Las formas poco diferenciadas del pineoblastoma se parecen mucho al meduloblastoma y en ambos casos se encuentran rosetas de Homer-Wright, a las que se interpreta como intentos abortivos de diferenciación neuroblástica (HERRICK y RUBINSTEIN, 1979). A favor de esta similitud está la observación de WALDBAUR y COLS. (1976), que muestra la aparición de un meduloblastoma y un pineoblastoma en dos gemelos monocigóticos, y también la observación de que la inoculación cerebral del virus papova humano JC induce en el hámster selectivamente meduloblastomas y pineocitomas (PADGETT y COLS., 1977). Por otra parte, se han descrito algunas observaciones de pinealoblastomas con formación de melanina (HERRICK y RUBINSTEIN, 1979; BEST, 1973) y es bien conocida la existencia de una variante histológica del meduloblastoma que se caracteriza por la formación de este pigmento (FOWLER y SIMPSON, 1962; RUBINSTEIN y NORTHFIELD, 1964; SUNG y COLS., 1973).

Los pinealoblastomas pueden ser muy invasivos y diseminarse por vía del LCR. Sin embargo, las metástasis extracerebrales son raras en estos tumores.

Pinealomas

El término de "pinealoma" solo se aplica en la actualidad para designar de forma genérica a un tumor de la pineal, y por tanto, debe ser considerado impreciso e incorrecto la mayor parte de las

veces. Sin embargo, se ha empleado a veces para designar algunos tumores, con un patrón histológico similar al germinoma, pero no exactamente igual a él, y que se ha supuesto difieren de éste porque la célula de origen podría ser el pinealocito. Este concepto ha sido defendido por ZÜLCH desde 1956 y por otros autores, como MATSUTANI y COLS. (1975), SANO (1983, 1985), etc.

Para ZÜLCH (1986), existen importantes argumentos para creer que se puede hacer una diferenciación entre germinomas y pinealomas cuando nos encontramos con un tumor que muestra un patrón con dos tipos de células (células grandes y células de tipo linfoide). Así, señala que:

- 1.- Las células tumorales del germinoma serían de mayor tamaño que en el caso del pinealoma y el patrón en dos tipos celulares sería mucho más evidente en este último.
- 2.- Los germinomas son negativos con la tinción de DE GIROLAMI y positivos con el PAS, mientras que los pinealomas son PAS negativos y se impregnan con la técnica de DE GIROLAMI.
3. - Ambos tipos de tumor muestran diferente disposición celular (SANO, 1983, 1985).
- 4.- Autores como MATSUTANI y COLS. (1975) y MATSUTANI (1976) han encontrado evidencias inmunohistoquímicas a favor de que algunos tumores pineales con patrón de dos tipos de células, procederían de células del parenquima pineal.

De acuerdo con su teoría, ZÜLCH interpreta que las células pequeñas de sus pinealomas sería células tumorales inmaduras y no linfocitos, de acuerdo con la opinión de KALM y MAGUN (1950). Supone también que estos pinealomas se dan no solo en la región pineal, sino que pueden estar enmascarados entre el grupo de los llamados pinealomas ectópicos, o germinomas de localización supraselar. En este sentido, SANO (1985) señala que un 20 % de los germinomas ectópicos podrían encuadrarse dentro del concepto del pinealoma de ZÜLCH.

En base a estos datos, la clasificación de tumores pineales que hace ZÜLCH sería la siguiente:

- I. Teratomas
- II. Germinomas (tumor con patrón de 2 tipos celulares)
- III. Pineocitomas (tumor con patrón de 1 tipo celular)
- IV. Pinealoblastomas (meduloblastoma de la pineal)
- V. Pinealomas (tumor con patrón de 2 tipos celulares)

Según el concepto de Zülch, sus "pinealomas" serían tumores propios de la segunda y tercera décadas de la vida y se darían preferentemente en varones. Puesto que en la mayoría de las casuísticas este tumor está enmascarado entre los germinomas, su frecuencia sería aproximadamente la de estos últimos. Su consistencia sería dura y su aspecto rosa-grisáceo. Las células grandes tendrían tendencia a formar nidos y muestran una membrana nuclear evidente y uno o varios nucleolos. A veces presentan pequeñas vacuolas, llenas de lípidos, que corresponderían a las llamadas gotas hialinas o coloides de Pappenheimer. En cuanto a las células pequeñas, se han interpretado como formas juveniles inmaduras (UEMURA, 1917) o un estadio preliminar de las grandes (KALM y MAGUN, 1950).

Gangliocitomas

La presencia de auténticos gangliocitomas de la pineal parece ser excepcional. En el caso publicado por HORRAX y BAILEY (1928), la descripción de células y fibras gliales hace lógica su interpretación como un ganglioglioma. En el caso descrito por EBINA y COLS. (1985), también existían dos tipos preferentes de células, y aunque no se pudo demostrar positividad a la proteína gliofibrilar, la morfología microscópica sugiere que también se trataba de un ganglioglioma.

Astrocitomas

Son tumores muy poco frecuentes en la pineal, y la mayor parte de los casos descritos deben ser considerados en realidad como astrocitomas de estructuras adyacentes (ADAMS y RICHARDSON, 1952).

Los casos recogidos como de probable origen pineal, lo han sido por DE GIROLAMI (1977), quien reclasifica como astrocitoma un tumor de la serie de HORRAX y BAILEY de 1925, DE GIROLAMI y SCHMIDEK (1973), HERRICK y RUBINSTEIN (1979), PAPASOZOMENOS y SHAPIRO (1981), BENJAMIN y COLS. (1985), y DE GIROLAMI y ARMBRUSTMACHER (1982), quienes recogen como astrocitoma pilocítico juvenil de la glándula pineal un caso discutible, con extensión a tercer ventrículo, tálamo óptico y tegmentum mesencefálico.

Los astrocitomas de la región pineal, si en ellos incluimos a los que se inician en la parte posterior del III ventrículo, representarían entre el 0.1 - 1 % de todas las neoplasias del Sistema Nervioso (HORRAX y BAILEY, 1925; ZÜLCH, 1965), pero esta frecuencia sería muy inferior si nos limitáramos solo a los astrocitomas de auténtico origen pineal.

Teóricamente estos astrocitomas podrían derivar de los astrocitos presentes en la glándula pineal, o bien de las células parenquimatosas con diferenciación astrocítica, aunque en este caso deberían estar incluidos en el grupo de los pineocitomas con diferenciación astrogliar.

En cualquier caso, estas lesiones deben ser claramente diferenciadas de la gliosis fibrilar de la pineal, que puede detectarse en autopsias, y que parece ser variable según edad y sexo de los individuos.

Se han barajado diversas explicaciones para el hecho de la rareza de astrocitomas en la glándula pineal, a pesar de que existen astrocitos

en su estructura (WURTMAN y COLS, 1968; SCHARENBERG y LISS, 1965; ACHUCARRO y SACRISTAN, 1912), señalándose que podría deberse al escaso número de éstos, o bien a su relativa resistencia a estímulos oncogénicos.

En cualquier caso, los astrocitomas pineales son similares a los que se originan en otras zonas del Sistema Nervioso (DE GIROLAMI y SCHMIDEK, 1973; DE GIROLAMI, 1977; NORBURT y MENDELOW, 1981). Habitualmente se comportan como lesiones biológicamente malignas y solo el 30 % de los pacientes sobreviven más de 2 años tras el diagnóstico, independientemente del tratamiento aplicado (BENJAMIN y COLS., 1985).

Quistes gliales

En las autopsias son frecuentes los hallazgos de pequeños quistes en la pineal, que apenas producen aumento del tamaño de la glándula (RUSSELL y RUBINSTEIN, 1959). Son frecuentes en el adulto y en sujetos jóvenes fácilmente demostrables al microscopio (COOPER, 1932). Sin embargo, a veces estos quistes pueden alcanzar un tamaño considerable y hacerse sintomáticos (COOPER, 1932; SEVITT y SCHORSTEIN, 1947; VAQUERO y COLS., 1988). Se han interpretado como el resultado de un proceso degenerativo en la glándula, o bien como consecuencia de un origen análogo al de los quistes simples gliales de otras localizaciones (VAQUERO y COLS., 1988).

I.2.g. QUISTES DERMOIDES Y EPIDERMOIDES

De acuerdo con RUSSELL y RUBINSTEIN (1971) estos tumores deben ser considerados más bien como lesiones disembrionarias, siendo su origen el secuestro de restos epiteliales durante el desarrollo. Representan entre el 0.2 y el 1 % de los procesos expansivos intracraneales.

Están bien delimitados y suelen presentar una apariencia quística, con una pared de epitelio escamoso estratificado y tejido conectivo. Generalmente son una parte constituyente de los teratomas de la región pineal, y pueden ser lo suficientemente grandes como para dominar el cuadro anatomopatológico. Diversos ejemplos han sido recogidos, entre otros autores, por GIEBEL (1921), RUSSELL (1944), MULLER y WOHLFART (1947), ZÜLCH (1956), etc.

Algunas veces están adheridos a estructuras normales, tales como la vena de Galeno, de donde resulta difícil su separación. Sin embargo, su contenido de queratina y de restos epiteliales descamados es fácilmente extirpable (SAMBASIVAN y NAYAR, 1974).

I.2.h. MENINGIOMAS

Entre un total de 262 tumores de la región pineal con verificación histológica, OBRADOR y COLS. (1976) encuentran un 8 % de meningiomas. Por otra parte, PIATT y CAMPBELL, en una revisión de la literatura realizada en 1983, solo encuentran 35 casos de meningioma de la región pineal.

Estos tumores suelen estar implantados y proceder del borde del tentorio, de la unión falco-tentorial, o del pliegue de la aracnoides de la cisterna del velum interpositum, en el techo del III ventrículo y tela coroidea.

Suelen estar bien delimitados de las estructuras vecinas y su aporte vascular es un dato importante. Los de la hoz y borde del tentorio suelen estar irrigados por arterias extracerebrales procedentes de las estructuras durales. Los de la tela coroidea y velum interpositum, se nutren por las arterias coroideas anteriores y posteriores y habitualmente no están unidos a la hoz ni al tentorio.

En 1979 ROZARIO y COLS. señalan que los meningiomas de la región pineal sin adherencias durales proceden del velum interpositum, y

recogen 25 casos de la literatura, incluyendo dos observaciones personales.

Meningiomas que se presentan clínicamente como tumores de la región cuadrigeminal han sido publicados por CUSHING y EISENHARDT (1938), PAPO y SALVOLINI (1974) y SACHS y COLS. (1962).

I.2.i. METASTASIS

Las metástasis de la región pineal son raras. HALPERT y COLS. (1960) recogen solo 3 casos entre 338 casos de carcinoma de pulmón, lo que representa una frecuencia del 0.88 % en estos carcinomas. HOLNESS y SANGALANG (1976) recogen el caso de una metástasis de mieloma en el curso de una leucemia de células plasmáticas.

Entre una serie de 20 tumores malignos de la región pineal, publicada por NEUWELT y COLS. (1979) solo se recoge un caso probado de metástasis de un adenocarcinoma (5 %). Un nuevo caso ha sido publicado recientemente por WEBER y COLS. (1989).

I.2.j. MELANOMA PRIMARIO DE LA REGION PINEAL.

Los melanomas primarios del Sistema Nervioso son muy raros y proceden principalmente de los melanocitos existentes en la piamadre.

Entre 66 casos de melanoma del Sistema Nervioso, GIBSON y COLS. (1957) recogieron solo 3 casos de melanoma primario de la región pineal, añadiendo un nuevo caso personal. En 1977 ARLANT y COLS. describen el crecimiento difuso de un melanoma leptomeníngeo, con invasión de la región pineal.

I.2.k. QUISTES ARACNOIDEOS Y EPENDIMARIOS.

Los quistes aracnoideos de la región pineal son lesiones malformativas a nivel de los pliegues aracnoideos de la cisterna de la lámina cuadrigémina. Además de este origen congénito, es indudable la ocasional aparición de quistes aracnoideos secundarios a aracnoiditis, traumatismos, etc., tal como ha sido señalado por KATAGIRI (1960) y por NOETZEL (1940).

Quistes aracnoideos de la fosa posterior, algunos con extensión hacia la región pineal han sido descritos por diversos autores (LITTLE y COLS., 1973; VAQUERO y COLS., 1981). En 1979, SCHÄFER y COLS. describen un quiste de la lámina cuadrigémina, no verificado histológicamente y que comunicaba con el acueducto, análogo al caso publicado por FREDERICKS y VAN NUIS (1976). Estos autores señalan, como posible causa patogénica, la persistencia del receso mesocólico fetal, o bien la rotura al acueducto de un quiste endimario.

Una forma inhabitual de lesión quística de la región pineal ha sido descrita por MARX y COLS. (1968). Dicha lesión estaba constituida por una evaginación quística de la aracnoides, en un paciente con oclusión del acueducto de Silvio y rotura de la pared medial del triángulo ventricular, que protruí hacia la cisterna cuadrigémina.

Por otra parte, en casos de estenosis de acueducto y consiguiente hidrocefalia, el receso suprapineal del tercer ventrículo también puede simular una lesión quística de la región pineal, que desaparece al controlar la hidrocefalia mediante una derivación ventricular.

I.2.l. MISCELANEA.

En este grupo recogemos lesiones de histología y etiología diversa que pueden representar procesos expansivos en la región pineal.

La posibilidad de hamartomas vasculares (MILLER, 1961; VAQUERO y COLS., 1980, FUKUI y COLS, 1983), y sobre todo su más típico representante a este nivel, los aneurismas, o más propiamente, malformaciones vasculares de la ampolla de Galeno (POPPEN y AVMANN, 1960; LASJAUNIAS y COLS, 1989), deben ser tenidos siempre en cuenta. En 1980 COPTY y COLS. recogen un caso de aneurisma de la vena de Galeno trombosado y calcificado, cuyo aspecto radiológico sugería la presencia de un tumor.

En la región pineal podemos encontrar granulomas, sobre todo de etiología tuberculosa, y ejemplo de ello son las observaciones aportadas a la literatura por DANDY (1921) y por WHITTLE y COLS. (1983).

Observaciones aisladas de lipomas (HALMAGYI y EVANS, 1978), sarcoidosis (SCHÄFER y COLS., 1977), cisticercosis (SALUS, 1973, NEUWELT, 1984), craneofaringioma ectópico (SOLARSKI y COLS, 1978), hemangiopericitomas (OLSON y ABELL, 1969), han sido presentadas como casos excepcionales.

Algunos hematomas también han sido publicados por APUZZO y COLS. (1976), HUMPHREYS (1978), OBRADOR y COLS (1970), SCOVILLE y POPPEN (1949), STEIN (1971) y LA TORRE y COLS (1978).

Por último, hemos de tener en cuenta la posibilidad de que diversos procesos expansivos desarrollados en el mesencéfalo, afecten secundariamente la cisterna cuadrigémina, por compresión, y den lugar a una sintomatología análoga a la de auténticas masas de la región pineal. Es el caso de gliomas, metástasis, granulomas, etc. (DIERSSEN y COLS., 1978; BRAVO y COLS, 1981).

I.3. ASPECTOS CLINICOS GENERALES DE LOS PROCESOS EXPANSIVOS DE LA REGION PINEAL.

I.3.a. EDAD.

Si se analizan en su conjunto los procesos expansivos de la región pineal, la edad media de comienzo de la sintomatología es difícil de obtener por la variabilidad de tumores estudiados en las diversas series publicadas y por el escaso número de pacientes de cada una de ellas. En la revisión bibliográfica que hemos efectuado para la realización del presente trabajo, hemos podido obtener los siguientes datos:

En la serie de RAND y LEMMEN (1953), la edad de comienzo fué de 23 años. En la serie de RINGERTZ y COLS. (1954), de 21.4. En la serie de MAIER y DEJONG (1967), 6.25 % de los pacientes estaban en la primera década, 31.25 % en la segunda década, 50 % en la tercera y un 12.54 en la cuarta década. Para NISHIYAMA y COLS (1966), 33 % estaban en la primera década, 50 % en la segunda y 16.6 % en la tercera. En la serie de POPPEN y MARINO (1968), un 9.5 % de los pacientes estaban en la primera década, 40.4 % estaban en la segunda década, 16.6 % estaban en la tercera y un 16.6 % estaban en la cuarta década. En 1971, JAMIESON recoge un 16.6 % de pacientes en la primera década, 50 % en la segunda y un 33.2 % en la tercera. En la serie de STEIN (1971), un 50 % de los pacientes estaban en la primera década y un 50 % en la segunda. En la pequeña casuística de LAZAR y CLARK (1974) de 6 casos, un 20 % estaban en la primera década, 20 % en la segunda y un 60 % en la sexta. Para MINCER y COLS. (1976), un 10 % estaban en la primera década, un 40 % en la segunda y un 20 % en la tercera. En la serie de SANO (1976), el 40 % de los pacientes eran menores de 15 años y el 60 % mayores de esa edad, confirmando estos datos en la serie posterior que publica en 1981 (SANO y MATSUTANI, 1981). Para DONAT (1978), la edad media de sus casos era de 17 años. SUNG y COLS. (1978) tienen un 24.5 % de pacientes en la primera década,

37.7 % en la segunda y un 14.7 % en la tercera. LIN y COLS. (1978) tienen 25 % de pacientes en la primera década, 34.3 % en la segunda y 21.8 % en la tercera. En la serie de NEUWELT y COLS. (1979) sus enfermos se reparten a partes iguales entre la segunda y tercera décadas. RAO y COLS. (1981) recogen un 11.76 % en la primera década, 47 % en la segunda y un 11.76 % en la tercera décadas. En la serie de ABAY II y COLS. (1981), el 77 % de sus enfermos iniciaron la sintomatología durante la segunda década de la vida. En la serie de FUTRELL y COLS. (1981) el 17.6 % de los pacientes estaban en la primera década, 55 % en la segunda y 11.7 % en la tercera. CHAPMAN y LINGGOOD (1980) recogen un 13.6 % en la primera década, 36.3 % en la segunda y 31.8 % en la tercera. En la serie de CHANG y COLS. (1981) el 20 % de los enfermos pertenecían a la primera década, 60 % a la segunda y 20 % a la tercera. Para VENTUREYRA (1981), el 25 % de los pacientes pertenecían a la primera década y 62.5 % a la segunda. Por último, JOOMA y KENDALL (1983) señalan una edad media, para el inicio de la sintomatología, de 17 años, con un 29.6 % de pacientes en la primera década y un 45.8 % en la segunda década de la vida.

1.3.b. SEXO

En todas las series recogidas se observa un predominio de varones. Como ejemplo, hemos revisado algunas de las serie más conocidas, obteniendo el siguiente porcentaje de varones:

RUSSELL y SACHS (1943): 88 %. SUZUKI e IWABUCHI (1965): 94.7 %. NISHIYAMA y COLS (1966): 100 %. MAIER y DEJONG (1967): 87.5 %. POPPEN y MARINO (1968): 64.4 %. STEIN (1971): 50 %. MINCER y COLS (1976): 70 %. JAMIESON (1971): 66.6 %. SMITH y COLS. (1976): 75 %. SANO (1976): 81.7 %. CAMINS y SCHLESINGER (1978): 58.7 %. LIN y COLS. (1978): 71.8 %. SUNG y COLS (1978): 77 %. INOUE y COLS. (1979): 87.5 %. NEUWELT y COLS (1979): 50 %. ONOYAMA y COLS (1979): 85.3 %. SANO y MATSUTANI (1981): 85 %. VENTUREYRA (1981): 75 %, CHANG y COLS (1981): 92 %. ABAY II y

COLS (1981): 75 %. FUTRELL y COLS. (1981): 88.2 % CHAPMAN y LINGGOOD (1981): 59 %. RAO y COLS. (1981): 94 %. JOOMA y KENDALL (1983): 74.3 %. Una excepción es la corta serie de LAZAR y CLARK (1974), con 6 casos, en la que todos los pacientes eran mujeres.

I.3.c. FRECUENCIA

También es difícil establecer cuáles son los tipos más frecuentes de tumores que afectan a la región pineal, puesto que no todas las series adoptan los mismos criterios para recoger sus casos y porque gran número de series no cuentan con una confirmación anatomopatológica de la totalidad de todas las lesiones. Sin embargo, parece deducirse de la revisión de la literatura que la frecuencia de los tumores de la región pineal oscila entre el 6 y el 0.2 % de los tumores intracraneales, según que las series sean orientales u occidentales, ya que es conocido que en el Japón existe una mayor incidencia de tumores de tipo germinal y, por tanto, de neoplasias de la región pineal.

A continuación mostramos la incidencia de tumores de la región pineal en diversas series, en relación con la totalidad de los tumores intracraneales:

1. Series occidentales.

- CUSHING (1932): 0.7 %.
- GAGEL (1937): 2.7 %.
- HENSCHEN (1955): 0.6 %.
- GRANT (1956): 0.6-0.8 %.
- EARLE y COLS (1957): 0.4 %.
- RINGERTZ y COLS (1962): 0.3 %.
- ARENDT (1964): 0.7 %.
- ZÜLCH (1965): 0.6-0.8 %.
- RUSSELL y RUBINSTEIN (1977): 0.4-1 %.

- ZIMMERMAN (1971): 0.6 %.
- ZÜLCH (1957): 0.5 %.
- OBRADOR y COLS (1976): 0.5 %.
- VENTUREYRA (1981): 0.5 %.

2. Series orientales

- UEKI (1963): 4.2 %.
- ARAKI y MATSUMOTO (1969): 4.5 %.
- HANDA (1970): 2,6 %.
- SANO (1972, 1976): 2 %.
- TAKAKURA (1984): 4.1 %
- KOIDE y COLS (1980): 6.23 %.
- UEKI y TANAKA (1980): 6.5 %.
- HANDA y YAMASHITA (1981): 4 %.
- SANO y MATSUTANI (1981): 2.7 %.
- SANO (1983): 2.7 %.

Cuando se analizan solo series pediátricas o de pacientes en las primeras décadas de la vida, la frecuencia relativa de los tumores de la región pineal aumenta. Así, estos tumores representan el 5.2 % en la serie de tumores de HOFFMAN (1984), y el 9,4 % en la de RAIMONDI y TOMITA (1982). Igualmente, estos tumores representan el 20 % de los tumores cerebrales entre los 11 y 25 años y el 33 % entre los 16 y 20 años, en la experiencia de KOIDE y COLS (1980).

En cuanto a la frecuencia relativa entre los diferentes tipos de tumor de la región pineal, también es difícil obtener datos fiables, por la variabilidad de lesiones incluidas en las distintas series. Sin embargo, parece ser aceptado que el germinoma es el tumor más frecuente de esta región.

A continuación señalamos la frecuencia relativa de los distintos tumores según se desprende de las series analizadas:

1. Germinomas

Representan el 11.46 % de los tumores de la región pineal para RINGERTZ y COLS. (1954), el 88.23 % para SUZUKI e IWABUCHI (1965), el 75 % para MAIER y DEJONG (1967), el 60.8 % para ARAKI y MATSUMOTO (1969), el 70.5 % para POPPEN y MARINO (1968), el 50 % para JAMIESON (1971), entre el 14.2 y el 16.6 % para STEIN (1971, 1972), el 32.25 % para DE GIROLAMI y SCHMIDEK (1973), el 0.4 % para LAZAR y CLARK (1974), el 55.8 % para DONAT y COLS (1978), el 33 % para SUNG y COLS (1978), el 10 % para OBRADOR y COLS (1976), 73.5 % para JENKIN y COLS (1978), el 46.8 % para LIN y COLS (1978), el 50 % para SANO (1976), el 37.5 % para NEUWELT y COLS (1979), el 31.25 % para ONOYAMA y COLS (1979), el 50 % para ISAMAT (1979), el 77.7 % para KOIDE y COLS (1980), el 27.8 % para CHAPMAN y LINGGOOD (1980), el 19 % para ZIMMERMAN y COLS (1980), el 67.7 % para CHANG y COLS (1981), el 54.7 % para SANO y MATSUTANI (1981), el 30 % para VENTUREYRA (1981), el 61.19 % para HANDA y YAMASHITA (1981), el 15.7 % para WOOD y COLS (1981) y el 45.5 % para JOOMA y KENDALL (1983).

Resulta obvio que hay sustanciales diferencias en los datos aportados por las diversas series y ello debe ser atribuido a que muchos autores recogen estadísticas quirúrgicas, de las que ya han sido excluidos tumores con probabilidad clínica de ser germinomas y que han sido tratados con radioterapia y de los cuales, por tanto, no existe confirmación histológica. Otros, consideran germinomas a todos aquellos tumores pineales con buena respuesta inicial a la radioterapia, y es posible que algunas de estas lesiones correspondan a otros tumores, como por ejemplo, pinealoblastomas. Otros, por fin, incluyen dentro de los germinomas otros tumores de origen germinal, e incluso algunos incluyen dentro de este grupo lesiones clasificables como teratomas (KOIDE y COLS., 1980; NISHIYAMA y COLS., 1966; NEUWELT, 1984).

2. Carcinoma embrionario.

En la mayoría de las series no se encuentra ningún ejemplo de estos tumores. Sin embargo, cuando existen, la frecuencia relativa, en comparación con otras neoplasias de la zona, sería la siguiente:

El 16.6 % para NISHIYAMA y COLS (1966), el 8.3 % para MAIER y DEJONG (1967), el 2.9 % de los germinomas, para DONAT y COLS (1978), el 9.5 % para ZIMMERMAN y COLS (1980), el 6.45 % para CHANG y COLS (1981), el 1.8 % para SANO y MATSUTANI (1981), el 10.5 % para WOOD y COLS (1981), y el 3.3 % para NEUWELT (1984).

3. Tumor del seno endodermal

Al igual que el anterior, está ausente de la mayor parte de las series. La mayor frecuencia relativa, respecto al total de los tumores de la región pineal, es recogida en la serie de CHAPMAN y LINGGOOD (1980), con un 18.8 %.

4. Coriocarcinoma

También raros, en la serie de CAMINS y SCHLESINGER (1978), representa el 3.27 % de los tumores de la región pineal, y en la de SANO y MATSUTANI (1981), el 1.8 %. Si se consideran series muy pequeñas, como la de NISHIYAMA y COLS (1966), su frecuencia relativa se eleva hasta un 33.3 %, cifra absolutamente irreal.

5. Teratomas

Son variables en las distintas series. Su proporción en algunas de ellas es la siguiente:

Ninguno en la serie de RINGERTZ y COLS (1954), 19.4 % en la de HALDEMAN (1927), 11.76 % en la de SUZUKI e IWABUCHI (1965),

16.6 % en la de NISHIYAMA y COLS (1976), 38.6 % en la de ARAKI y MATSUMOTO (1969), ninguno en la de JAMIESON (1971), 42.8 % en la de STEIN y COLS (1972), 5.8 % en la de POPPEN y MARINO (1968), ninguno en la de LAZAR y CLARK (1974), 9.6 % en la de DE GIROLAMI y SCHMIDEK (1973), 14.9 % en la de SANO (1976), 25 % en la de SUNG y COLS (1978), ninguno en la de JENKIN y COLS (1978), en la de NEUWELT y COLS., de 1979, y en la de CHAPMAN y LINGGOOD (1980); 37.5 % en la de LIN y COLS (1978), 14.7 % en la de DONAT y COLS (1978), 37.5 % en la de ONOYAMA y COLS (1979), 4.6 % en la de ZIMMERMAN y COLS (1980), 17.16 % en la de CHANG y COLS (1981), 14.1 % en la de SANO y MATSUTANI (1981), 9 % en la de VENTUREYRA (1981), 17.16 % en la de HANDA y YAMASHITA (1981), 20 % en la de ISAMAT (1979), 5.2 % en la de WOOD y COLS (1981), 24.4 % en la de JOOMA y KENDALL (1983) y 3.3 % en la serie de NEUWELT de 1984.

6. Pineocitomas

Son tumores poco frecuentes, recogién dose los siguientes porcentajes, respecto de la totalidad de los tumores de la región, en las series analizadas:

MAIER y DEJONG (1967): 16.6 %. ARAKI y MATSUMOTO (1969): 0 %. JAMIESON (1971): 16.6 %. STEIN (1971): 0 %. LAZAR y CLARK (1974): 0 %. DE GIROLAMI y SCHMIDEK (1973): 9.6 %. SANO (1976): 0 %. OBRADOR y COLS (1976): 39 % (cifra referida a "pinealomas"). SUNG y COLS (1978): 0 %. JENKIN y COLS (1978): 0 %. LIN y COLS (1978): 0 %. CAMINS y SCHLESINGER (1978): 13.1 %. DONAT y COLS (1978): 8.8 %. NEUWELT y COLS (1979): 25 %. ONOYAMA y COLS (1979): 0 %. ZIMMERMAN y COLS (1980): 9.5 %. CHANG y COLS (1981): 3.2 %. WOOD y COLS (1981): 15.7 %. JOOMA y KENDALL (1983): 3 %. NEUWELT (1984): 6.6 %.

7. Pinealoblastomas

Oscilan, aproximadamente entre el 0 y el 25 % de los tumores de la región pineal. En algunas de las series revisadas, hemos recogido los siguientes datos:

MAIER y DEJONG (1967): 8 %. STEIN (1971): 0 %. DE GIROLAMI y SCHMIDEK (1973): 16.12 %. LAZAR y CLARK (1974): 0 %. ARAKI y MATSUMOTO (1969): 6.6 %. POPPEN y MARINO (1968): 0 %. SUNG y COLS (1978): 25 %. JENKIN y COLS (1978): 5.2 %. DONAT y COLS (1978): 20.5 %. CAMINS y SCHLESINGER (1978): 13.1 % (referente a tumores solo del parenquima pineal). NEUWELT y COLS (1979): 25 %. ONOYAMA y COLS (1979): 0 %. KOIDE y COLS (1980): 22.2 % (tumores de la pineal). CHAPMAN y LINGGOOD (1980): 27.7 %. ZIMMERMAN y COLS (1980): 9.5 %. CHANG y COLS (1981): 0 %. SANO y MATSUTANI (1981): 5.6 %. VENTUREYRA (1981): 20 %. HANDA y YAMASHITA (1981): 5.2 %. WOOD y COLS (1981): 10.6 %. JOOMA y KENDALL (1983): 15.1 %. NEUWELT (1984): 23.3 %.

8. Astrocitomas

La frecuencia relativa es variable, pudiendo alcanzar hasta el 45 % de los tumores de la región, como ocurre en la serie de CAMINS y SCHLESINGER (1978). En otras series se obtiene:

El 11.76 % en la serie de POPPEN y MARINO (1968), pero sin discutir si sus casos de espongiblastoma polar representan astrocitomas pilocíticos. Entre el 14.2 y el 16.6 % en las series de STEIN (1971, 1972), el 14.6 % en la de SANO (1976), el 22 % en la serie de OBRADOR y COLS (1976), el 16.6 % en la de SUNG y COLS (1978), el 31.25 % en la de ONOYAMA y COLS (1979), el 20 % en la de LAZAR y CLARK (1974) y en la de ISAMAT (1979), el 27.7 % en la de CHAPMAN y LINGGOOD (1980), el 38 % en la de ZIMMERMAN y COLS (1980), el 3.2 % en la de CHANG y COLS (1981), el 11.3 % en la de SANO y MATSUTANI (1981), el 10 % en la de VENTUREYRA

(1981), el 36.8 % en la de WOOD y COLS (1981), el 9 % en la de JOOMA y KENDALL (1983) y 0 % en las de ARAKI y MATSUMOTO (1969), JAMIESON (1971), NEUWELT y COLS (1979), DONAT y COLS (1978), KOIDE y COLS (1980) y LIN y COLS (1978).

9. Ependimoma

Muchas veces están englobados en un grupo genérico de "gliomas". Representan el 6.45 % de los tumores de la región pineal para DE GIROLAMI y SCHMIDEK (1973). Para LAZAR y CLARK (1974) serían el 20 %, para OBRADOR y COLS (1976) el 0 %, para SANO (1976) el 9.7 %, para CAMINS y SCHLESINGER (1978) el 8.4 %, para NEUWELT y COLS (1979) el 12.5 %, para SANO y MATSUTANI (1981) el 7.5 %, para SANO (1983) el 9.7 % y para NEUWELT (1984) el 3.3 %.

10. Quistes epidermoides

Serían para STEIN y COLS (1971, 1972) entre el 14.2 y el 16.6 %. Para LAZAR y CLARK (1974), el 20 %, para SANO (1976) el 3.6 %, para OBRADOR y COLS (1976) el 3 %, para CAMINS y SCHLESINGER (1978) el 1.62 %, para CHAPMAN y LINGGOOD (1980) el 9 %, para ZIMMERMAN y COLS (1980) el 4.6 %, para CHANG y COLS (1981) el 3.2 %, para SANO y MATSUTANI (1981) el 2.8 %, para WOOD y COLS (1981) el 5.2 %, para SANO (1983) el 3.6 % y para NEUWELT (1984) el 3.2 %.

11. Meningiomas

Frecuencia relativa variable, pero en aquellas series en las que se recogen los meningiomas entre los tumores de la región pineal, estos llegan a representar hasta el 6.6 % (NEUWELT, 1984).

12. Aneurismas de la vena de Galeno

Representan el 6.6 % de los procesos expansivos de la región pineal en la serie de NEUWELT (1984), y un 10 % en la de VENTUREYRA (1981).

13. Quistes aracnoideos

Su frecuencia relativa es difícil de establecer, puesto que en muchas series se recogen, de forma inespecífica, "lesiones quísticas", sin especificar su exacta naturaleza (OBRADOR y COLS., 1976). En la serie de STEIN y COLS (1971), representan el 14.2 % de los procesos expansivos de la región pineal.

I.3.d. MANIFESTACIONES CLINICAS.

Según POPPEN (1966), los tumores de la pineal pueden crecer en distintas direcciones, dando así lugar a diversos cuadros clínicos. De este modo:

- a) Pueden crecer hacia el III ventrículo, obstruyendo el acueducto y producir o no compresión de los tubérculos cuadrigéminos superiores y región pretectal.
- b) Pueden crecer hacia atrás, comprimiendo la porción superior del cerebelo, pero dejando permeable el acueducto.
- c) Cuando son de gran tamaño, pueden crecer ventral y posteriormente, comprimiendo los tubérculos cuadrigéminos y el cerebelo, y simultáneamente, obliterando el acueducto.
- d) Por crecimiento hacia delante, o más corrientemente, por infiltración, pueden extenderse a través de las paredes del III ventrículo, con lo que el cuadro resultante será una posible afectación hipotalámica e incluso del quiasma óptico.

Así pues, la historia natural de un tumor de la región pineal vendrá dada por su tamaño, por su localización y dirección de crecimiento, y por su tipo histológico.

La duración de los síntomas previos al diagnóstico es variable, aceptándose una media de 11 meses. Según DONAT y COLS (1978), en un 50 % de los pacientes, los síntomas se presentaron 2 meses o menos antes del diagnóstico, solo un 8.8 % tenía síntomas 1 año antes y ninguno más de 18 meses.

En raras ocasiones el comienzo de la sintomatología puede ser ictal, por hemorragia en el tumor o en espacio subaracnoideo (FUJII y COLS, 1981; CHAN y COLS, 1984).

Generalmente, el comienzo de la sintomatología se debe al aumento de la presión intracraneal secundaria al bloqueo del acueducto, siendo en ello más responsable la localización del tumor que el tipo histológico.

En cualquier caso, los síntomas y signos pueden encuadrarse, según un concepto clásico, en cuatro grupos principales, según la ruta de crecimiento del tumor:

- 1.- Si el acueducto de Silvio está bloqueado, aparecen signos de hipertensión intracraneal, que pueden presentarse antes de que aparezcan otras manifestaciones focales.
- 2.- Si el tumor infiltra o comprime los tubérculos cuadrigéminos superiores y la región pretectal, se pueden originar característicos signos oculares y, al mismo tiempo, síntomas psiquiátricos por afectación del sistema reticular.
- 3.- Si se extiende hacia el cerebelo, generalmente por afectación de los pedúnculos cerebelosos superiores, aparecen manifestaciones de ataxia, dismetría, etc.
- 4.- Si el tumor se extiende hacia delante, dentro del III ventrículo, afectando a hipotálamo y quiasma, aparecerán manifestaciones endocrinológicas y alteraciones campimétricas.

Sin embargo, en la práctica, se suelen ver formas combinadas de estas manifestaciones clínicas, ya que los distintos tumores pueden mostrar un crecimiento simultáneo en varias direcciones.

HIPERTENSION INTRACRANEAL

Los signos y síntomas de la hipertensión intracraneal son muy importantes en el diagnóstico clínico, pero no son específicos y pueden ser crónicos o agudos, dependiendo de la biología propia de cada tumor.

La inmediata proximidad del acueducto a las lesiones pineales y especialmente a las lesiones intrínsecas del mesencéfalo, hace que tumores muy pequeños puedan bloquear muy precozmente la circulación del LCR, originando una hidrocefalia obstructiva. Los síntomas y signos de la hidrocefalia secundaria al bloqueo del acueducto o de la porción posterior del III ventrículo, serán cefaleas, náuseas, vómitos, edema de papila, visión borrosa, diplopia y somnolencia.

Los diferentes tumores pueden obstruir el acueducto presionando desde arriba, como hacen las verdaderas lesiones pineales, por invasión de la parte posterior del III ventrículo, o por ser lesiones intrínsecas del mesencéfalo.

Han sido descritos episodios de *amaurosis fúgax* o de oscurecimiento de la visión. Probablemente se deben a compresión del quiasma, de la lámina cuadrigémina o de los cuerpos geniculados laterales, por el III ventrículo distendido, o bien a isquemia del córtex occipital, por desplazamiento y compresión de las arterias cerebrales posteriores contra los bordes rígidos del tentorio. Estos episodios de ceguera serían precursores de una amaurosis permanente si la presión intracraneal no se alivia.

SINTOMAS Y SIGNOS CEREBELOSOS

Cuando están presentes, lo que ocurre entre el 5 y el 50 % aproximado de los casos, según las distintas series, generalmente se producen por afectación de los pedúnculos cerebelosos superiores. Se traducen por alteraciones en la coordinación de los movimientos, con ataxia troncal, a veces ataxia de las extremidades, con hipotonía, y a menudo, nistagmus horizontal.

SINTOMAS Y SIGNOS PIRAMIDALES

Pueden presentarse en el caso de los tumores de la pineal, pero se dan con mayor frecuencia en lesiones primariamente mesencefálicas. Su aparición depende de la compresión troncal y suele iniciarse por una hemiparesia espástica, que puede evolucionar, en estadios terminales, a una tetraplejia, con reflejos patológicos.

SINTOMAS PSIQUIATRICOS

Las alteraciones psiquiátricas pueden ser muy precoces en el caso de los tumores de la región pineal, de forma que el paciente puede ser diagnosticado inicialmente de una enfermedad degenerativa o psiquiátrica. Por regla general, los pacientes se quejan de que tienen somnolencia y fatiga, así como de una disminución en su capacidad de trabajo y de una cierta falta de rendimiento intelectual.

Los cambios de la personalidad no solo se explican por la hidrocefalia obstructiva, sino por la lesión del sistema reticular mesencefálico, necesario para mantener el estado de alerta, y por la lesión de la sustancia gris periventricular, necesaria para la regulación del sueño. También deben tenerse en cuenta las

conexiones del mesencéfalo con el sistema límbico, ya que su lesión puede ser responsable de una cierta irritabilidad en estos pacientes.

La ocasional apariencia de obesidad en estos enfermos podría explicarse por los cambios asociados de personalidad, o por lesiones endocrinológicas cuando se afectan áreas hipotalámicas, dando lugar algunas veces a la aparición de bulimia (POPPEN y MARINO, 1968). La obesidad puede asociarse a retraso en el desarrollo sexual, diabetes insípida, trastornos en el metabolismo de los glúcidos, hipertermia intermitente, y somnolencia.

En su serie sobre meningiomas de la región pineal PIATT y CAMPBELL (1983) encuentran cambios intelectuales o de la personalidad en el 37 % de sus pacientes, siendo ésta una de las manifestaciones clínicas más destacadas de sus casos. Observaciones similares pueden ser recogidas de la literatura, siendo de destacar que los cambios de la personalidad estaban presentes en el 58 % de los casos de SUZUKI y COLS (1962), en el 27 % de la serie de POPPEN y MARINO (1968), en el 22 % de los casos de RINGERTZ y COLS (1954) y en el 15 % de los casos de ABAY y COLS (1981).

MANIFESTACIONES NEURO-OFTALMOLOGICAS

La parálisis de la elevación de la mirada es la manifestación oftalmológica más frecuente de los tumores de la región pineal. La paresia aparece afectando selectivamente los movimientos rápidos hacia arriba, de forma inicial, pero ya entonces suele estar afectada la función de búsqueda visual, así como el nistagmus vertical optoquinético.

La presencia de movimientos verticales reflejos de los ojos, en respuesta a la flexión del cuello, o en respuesta a la estimulación calórica simultanea del conducto auditivo interno, mediante agua fría o caliente, así como la presencia del fenómeno de Bell en estos pacientes, son datos que llevan a establecer que la parálisis de la mirada vertical es de origen supranuclear.

Por otra parte, debe conocerse que no todos los pacientes con paresia de la mirada vertical por un tumor de la región pineal, tienen respuestas vestibulo-oculares conservadas o persistencia del fenómeno de Bell.

El hallazgo más frecuente es la hipometría de movimientos sacádicos oculares hacia arriba, pero también puede existir hipometría de movimientos sacádicos hacia abajo. La hipometría de los movimientos sacádicos hacia arriba es más pronunciada sobre la posición primaria y cada movimiento sacádico se sigue de una desviación en sentido contrario hacia la posición primaria. La velocidad de los movimientos sacádicos verticales no está correlacionada con el grado de limitación de la mirada vertical hacia arriba.

Un nistagmus provocado, vertical, superior y mantenido, rara vez precede a la limitación de la elevación de la mirada.

Los trastornos de la inervación responsables de la falta de movimientos sacádicos y de la mirada de búsqueda, han sido estudiados, en el tronco cerebral, por ESSLEN y PAPST (1961), GAY y COLS (1963), COLLINS y COLS. (1975), DAROFF y TROOST (1976). La electromiografía ocular de la mirada intencional hacia arriba demuestra alteraciones de la facilitación de los músculos elevadores agonistas y un fallo en la inhibición de los antagonistas. Este mecanismo se considera análogo al que ocurre en la fisiopatología de las parálisis de la mirada horizontal (DAROFF y TROOST, 1976).

Durante los intentos de movimientos sacádicos hacia arriba, una anomalía fásica acompaña la contracción de todos los músculos extraoculares, produciendo un nistagmus de retracción.

La parálisis de la mirada vertical puede mejorar simplemente disminuyendo la hipertensión intracraneal secundaria a la hidrocefalia.

La parálisis aislada de la mirada conjugada hacia abajo es rara y cuando ocurre se afectan los movimientos sacádicos y de búsqueda

y se asocia con parálisis de la mirada hacia arriba y paresia de la convergencia, lo que implica una afectación del mesencéfalo anterior.

Parálisis de las pupilas y de la acomodación.

Cuando hay parálisis de la mirada vertical, con raras excepciones, los reflejos pupilares son patológicos.

GOWERS (1881) fue el primero en describir arreflexia pupilar y parálisis de la mirada vertical en un pinealoma confirmado anatomopatológicamente. Dos años más tarde, PARINAUD publica que, en los pinealomas, las pupilas son generalmente pequeñas y reactivas a la luz, pero no reactivas a la convergencia. En la experiencia de casi todos los autores, la disociación entre acomodación a la luz y a la distancia es algo que ocurre frecuentemente en las lesiones de la región pineal (SANDERS y BIRD, 1970; POSNER y HORRAX, 1946; POPPEN y MARINO, 1968; TOD y COLS, 1974; SCHMIDEK, 1977). Generalmente las pupilas están moderadamente dilatadas y fijas, reaccionando pobremente a la luz, mientras que la acomodación a la distancia se mantiene. Este tipo de anomalía ha sido llamado "pupila de Argyll-Robertson", pero difiere de la clásica pupila de Argyll-Robertson en la falta de miosis y en la respuesta normal a la atropina.

Las fibras aferentes de los reflejos pupilares de acomodación a la luz pasan desde el tracto óptico al pretectum, donde se decusan, en parte a través de la comisura posterior, antes de alcanzar las células reticulares que rodean el núcleo de Edinger-Westphal. Por el contrario, las fibras que controlan la acomodación a la luz parten del córtex estriado y periestriado, en la región occipital, y atravesando la cápsula posterior, alcanzan el núcleo de Edinger-Westphal desde abajo (GAY y COLS, 1974). Estos diferentes trayectos anatómicos podrían ser una explicación válida de por qué en el caso de los tumores de la región pineal, se conserva la acomodación pero se altera la respuesta pupilar a la luz.

Generalmente los tumores de la zona pineal producen un estado de acomodación pareto-espástico. Cuando se cambia la mirada de lejos a cerca, la acomodación es parética y cuando se intenta llevar la mirada hacia arriba, se producen espasmos de acomodación, originándose visión borrosa.

La afectación del control pupilar simpático es rara, pero a veces se observa una anisocoria que puede deberse a una afectación motora parasimpática asimétrica. Por otra parte, algunas observaciones sugieren que determinados pacientes pueden tener afectación simpática central y que los cambios en el diámetro pupilar podrían estar relacionados con una alteración en el balance simpático-parasimpático.

Ocasionalmente, puede aparecer un síndrome de contracción anisocórica alternante (LOWENSTEIN, 1954), que se caracteriza por una contracción pupilar, más marcada en el ojo directamente estimulado por la luz que en el opuesto, lo que podría traducir una mínima lesión pretectal.

En raras ocasiones, el síndrome de PARINAUD puede estar asociado con corectopia, o pupilas desplazadas, que puede ser permanente o transitoria (WILSON, 1906). Este fenómeno puede explicarse por la inervación segmentaria de la pupila a cargo del núcleo de Edinger-Westphal. Cuando hay un músculo dilatador de la pupila paralizado, la inhibición central del tono del esfínter, produce pupilas ovales y excéntricas.

Parálisis de la convergencia.

Es el tercer signo que completa la triada de PARINAUD (PARINAUD, 1883, 1886).

El síndrome de parálisis de la convergencia se caracteriza por un fallo de la convergencia, con diplopia, cuando los ojos miran a un punto cercano, sin paresia de la mirada medial o lateral.

Aunque los sustratos anatómicos para la convergencia, mirada vertical y reacciones pupilares están en íntima vecindad en el mesencéfalo, la convergencia suele estar preservada cuando la mirada vertical hacia arriba está afectada.

Por otra parte, en pacientes con parálisis de la mirada hacia arriba pueden presentarse sacudidas convergentes de los ojos. Los movimientos convergentes son rápidos y evocados por el esfuerzo máximo de la mirada hacia arriba. Este tipo de espasmo puede estar asociado a miosis, pero no invariablemente (KORNBLUETH, 1952).

Nistagmus de convergencia-retracción y mioclonias oculares.

Las descripciones clásicas del síndrome del acueducto de Silvio incluyen nistagmus de retracción, nistagmus de convergencia y ambos combinados (DE MANCHY, 1923; COGAN, 1959; SEGARRA y OJEMANN, 1961). En 1913 BARANY recoge un caso con nistagmus de retracción unilateral, asociado con nistagmus de convergencia del otro ojo. En 1960, CHRISTOFF y COLS., publican un caso en el cual coexistían ambos fenómenos intermitentemente en el mismo ojo, atribuibles a una lesión del mesencéfalo rostral.

El llamado nistagmus de convergencia-retracción es el fenómeno más distintivo de las lesiones pretectales producidas por tumores de la glándula pineal. Puede aparecer antes de que se afecte la mirada vertical y consiste en que, con cada intento de mirar rápidamente hacia arriba, los ojos baten primero varias veces hacia dentro, y luego divergen. Cuando el fenómeno es muy pronunciado, cualquier intento de mirar rápidamente hacia arriba u horizontalmente, causa sacudidas convergentes de los ojos, seguidas de un movimiento lento hacia la posición de reposo. Los pacientes que presentan estas alteraciones se quejan de lentitud para enfocar y de dificultad para leer.

Cuando los movimientos de convergencia de los ojos distorsionan la mirada vertical, limitando la abducción, el cuadro se asemeja a una

paresia del VI par y se conoce como "parálisis pseudoabduccens", propia de las lesiones del mesencéfalo superior (DAROFF, 1971). En estos casos, los movimientos oculo-encefálicos y la estimulación calórica, producen una abducción completa.

El nistagmus de convergencia-retracción también ocurre en intentos de convergencia y enfoque de un objeto, en intentos de movimientos sacádicos hacia abajo y, espontáneamente, como ráfagas paroxísticas de actividad motora (SEGARRA y OJEMANN, 1961).

La fisiopatología del nistagmus de convergencia-retracción aún no es bien conocida. GAY y COLS (1963) deducen, por estudios EMG, que está afectada la innervación normal recíproca de músculos oculares agonistas y antagonistas, produciéndose ráfagas de actividad muscular en todos los músculos innervados por los nervios motor ocular común y motor ocular externo, originándose así períodos rápidos alternantes de excitación e inhibición recíproca. De estos datos deducen que los movimientos de convergencia-retracción se producen como resultado de un patrón de innervación alterada que hace que músculos antagonistas se contraigan simultáneamente.

Retracción de los párpados y otros fenómenos oculares.

La retracción palpebral supranuclear (signo de Collier) suele asociarse con parálisis de la mirada vertical hacia arriba. La retracción es simétrica y se mantiene mientras el paciente dirige los ojos hacia delante o ligeramente hacia arriba. Puede acompañarse de exceso o dificultad de parpadeo. Con la mirada hacia abajo, el tono del elevador disminuye y los párpados siguen al ojo hacia abajo. La elevación de los ojos, al mirar hacia arriba, acentúa la disparidad entre la posición palpebral y la de los ojos. En casos excepcionales, la retracción palpebral ocurre cuando el paciente dirige la mirada conjugada hacia abajo (WALSH y HOYT, 1969).

La retracción palpebral ha sido relacionada con lesiones localizadas en los núcleos pretectales del área periacueductal mesencefálica. Aquí, las fibras corticales supranucleares inhibitorias que van al tronco pueden ser destruidas, permitiendo que los impulsos procedentes de los campos oculares corticales bombardeen los núcleos oculomotores y provoquen la contracción simultánea de todos los músculos oculares (HATCHER y KLINTWORTH, 1966).

Desviación asimétrica de los ojos y parálisis de los nervios oculomotores.

En pacientes con tumores de la región pineal podemos encontrar desviaciones asimétricas de los ojos, por una divergencia vertical no paralítica de origen supranuclear o secundaria a una disrupción vestibulo-ocular (SANDERS y BIRD, 1970; KEANE, 1975). Produce diplopia vertical.

Por otra parte, tanto la hipertensión intracraneal por la hidrocefalia asociada, como la posible invasión tumoral del mesencéfalo, que puede afectar sus núcleos de origen, ocasiona alteraciones en los pares craneales oculomotores, con la consiguiente diplopia.

En 1955 KAHN y COLS señalan que la disociación de los movimientos de los ojos, la pérdida de los reflejos pupilares, y un síndrome de PARINAUD, son alteraciones que se observan con más frecuencia en los gliomas de la parte posterior del III ventrículo que en los casos de tumores pineales.

En este sentido, TYTUS (1960) señala, en un estudio de 35 tumores de la parte posterior del III ventrículo, que déficits marcados, como disfunción de los núcleos oculomotores, afectación piramidal, alteraciones mentales, signos cerebelosos, arreflexia pupilar a la luz, y quizás un síndrome de PARINAUD, favorece, en ausencia de hipertensión intracraneal evidente, el diagnóstico de glioma más que de tumor propio de la pineal.

Edema de papila.

No por situarlo en último lugar deja de tener un importante valor en el diagnóstico de los tumores de la región pineal. Suele ser simétrico y con frecuencia severo. Su presencia, en la fase en que habitualmente se diagnostican estos tumores, suele deberse a la hipertensión intracraneal causada por la interferencia en la circulación del LCR.

ALTERACIONES ENDOCRINOLOGICAS

ALTERACIONES DE LA MADURACION SEXUAL

Son muy frecuentes en estos pacientes. Aunque la pubertad en varones se ha considerado el rasgo más característico de los tumores de la región pineal, estos tumores están frecuentemente asociados con hipogonadismo aislado, diabetes insípida e insuficiencia hipofisaria anterior, que, si bien es menos evidente, supone una serie amenaza para la vida del paciente.

Pubertad precoz

Las anomalías de la maduración sexual, tanto la pubertad precoz como el retraso en la maduración, se encuentran entre los rasgos más característicos de los tumores pineales. Teniendo en cuenta que la mayor parte de los tumores pineales propiamente dichos ocurren en las dos primeras décadas de la vida, es lógico suponer que estas alteraciones cobran, en estos pacientes, una importancia primordial para su diagnóstico.

Es posible que la frecuencia de pubertad precoz en los tumores pineales esté en cierto modo distorsionada, por la tendencia a

publicar aquellos casos en los que tal asociación se produce. Si se estudian todos aquellos niños en los que aparece un cuadro de pubertad precoz, se puede observar que la presencia de un tumor pineal, como causa etiológica de la pubertad precoz, representa tan solo alrededor del 5 % (BING y COLS, 1938).

La pubertad precoz asociada a tumores pineales solo ocurre en niños varones (DAVID y COLS, 1957; BOVIER-LAPIERRE y COLS, 1973) y existen tres teorías para explicar dicha asociación (KITAY y ALTSCHULE, 1954; DAVID y COLS, 1963):

- 1) La glándula pineal segrega una sustancia o sustancias con efecto antigonadotrófico. La pubertad precoz se produciría como resultado de la secreción de esta sustancia, debido a la destrucción de la glándula por el tumor.
- 2) Los tumores de la región pineal podrían producir pubertad precoz por un efecto de masa. Según esta teoría, la neoplasia comprime o destruye áreas diencefálicas que inhiben el centro sexual de la eminencia media, provocando así un aumento de la secreción de gonadotropinas. Un ejemplo típico de tumores que ejercen esta acción sería el representado por los germinomas supraselares o pinealomas ectópicos.
- 3) El tumor es capaz de segregar una gonadotropina ectópica (KRABBE, 1923).

La idea de que la pubertad precoz o el hipogonadismo que aparece relacionado con tumores pineales se deban a una disminución o a un aumento en la secreción de sustancias antigonadotrópicas pineales ha recibido un fuerte impulso por KITAY y ALTSCHULE (1954), quienes creen que el estado funcional de la pineal, como un órgano secretor, podría estar determinado por la histología de la lesión. Puesto que la glándula pineal está formada por varios tipos de células, que se pueden esquematizar en parenquimatosas y no parenquimatosas, llegan a la conclusión de que la pubertad precoz se asocia fundamentalmente a tumores no parenquimatosos, y establecen la hipótesis de que la pubertad precoz es debida a la

destrucción del parénquima pineal por el tumor, lo que disminuye la secreción de sustancias que normalmente inhiben el desarrollo sexual. En su estudio de 108 tumores en niños, DAVID y COLS. (1957, 1963) llegan a similares conclusiones.

Sin embargo, esta hipótesis no tiene apoyo clínico evidente, puesto que no se ha demostrado una correlación entre pubertad precoz o hipogonadismo y niveles de melatonina, y, por otra parte, tampoco se ha podido correlacionar la existencia de pubertad precoz con un tipo de tumor específico. Así, WURTMAN y COLS, en 1964, describen la elaboración de melatonina por un probable germinoma pineal que cursaba con un retraso de la pubertad. En 1978, BARBER y COLS. encuentran cantidades elevadas de melatonina en cinco pacientes catalogados como pinealomas, y WURTMAN y KAMMER, recogen, en 1966, un caso de pinealoma ectópico que producía melatonina en cantidades análogas a las de la pineal, en un paciente con hipogonadismo. Por otra parte, DEMPSEY y CHANDLER (1984), en un grupo de pacientes con tumores hipofisarios, encuentran alteraciones en el ritmo de producción de melatonina, normalizándose éste tras la cirugía transesfenoidal. Esta alteración en el ritmo de producción de melatonina también aparecía en sujetos con hiperfunción hipofisaria.

Otros autores están de acuerdo con la hipótesis de una lesión de los centros inhibidores hipotalámicos, por efecto masa, basándose en que esta posibilidad parece documentada en algunos casos de hamartomas hipotalámicos.

En cuanto a la posible secreción ectópica de gonadotropinas, también documentada en casos de hamartomas hipotalámicos, representa una teoría basada en algunos hallazgos ultraestructurales. Así, KUBO y COLS (1977) estudiaron un germinoma, rico en gonadotropina coriónica, y en cuyas células se observaron gránulos electrodensos de aspecto secretor.

La posibilidad de secreción ectópica de gonadotropina coriónica por tumores germinales pineales parece aceptada por numerosos

autores (VAITUKAITIS, 1973; ROMSHE y SOTOS, 1975) y casi siempre relacionada con la producción de gonadotropina coriónica.

La explicación de por qué la gonadotropina coriónica solo provoca pubertad precoz en los varones, obedecería al hecho de que esta hormona estimula las células de Leydig del testículo para producir andrógenos, pero no tiene actividad FSH, la cual es necesaria para producir pubertad precoz en las niñas, aumentando la síntesis de estrógenos por el ovario.

Para otros autores, los tumores pineales podrían segregar sustancias que inhiben el desarrollo sexual (WURTMAN y KAMMER, 1966).

Realmente, resulta difícil conocer cuáles son los mecanismos envueltos en la regulación de la maduración sexual, y en cuanto a los posibles efectos mecánicos, estos deben ser valorados tras un conocimiento de las relaciones funcionales entre diversas áreas. Se sabe que las lesiones de la porción posterior del hipotálamo pueden interrumpir un sistema que normalmente inhibe la producción y liberación de gonadotropinas (WEINBERGEN y GRANT, 1941).

Los tumores que producen pubertad precoz tienen su lugar de acción en una zona restringida del hipotálamo, caudal a la parte de la eminencia media que forma el receso infundibular del III ventrículo (LOOP, 1964; RICHTER, 1951).

En 1959, BAUER señala la rareza con la que se produce diabetes insípida en pacientes con pubertad precoz y opina que esto se debe a la localización posterior de la lesión hipotalámica. Sin embargo, en experimentación animal, la pubertad se controla por la región hipotalámica anterior y por la región del túber cinereum.

Tampoco es frecuente la asociación con hiperprolactinemia y con somnolencia. La secreción de prolactina está tónicamente inhibida por el hipotálamo, ya que los extractos de hipotálamo inhiben la secreción de prolactina en cultivos de hipófisis (MEITES y CLEMENS, 1972) y las lesiones del área hipofiseotrófica de la eminencia media

producen un aumento de los niveles de prolactina (BISHOP y COLS., 1972).

La prolactina, por sí misma, juega un importante papel en el desarrollo de la pubertad precoz. La inhibición de la prolactina previene la aparición de la pubertad precoz que sigue a la lesión hipotalámica anterior (ALVAREZ y COLS., 1977).

La aparición de hipersomnia sería excepcional, por cuanto esta alteración suele ser secundaria a lesiones del hipotálamo posterior (CASTAIGNE y ESCOUROLLE, 1967), mientras que las lesiones que producen pubertad precoz suelen ser más anteriores.

En aquellos casos en los que no se involucra la secreción ectópica de gonadotropina coriónica, sino más bien una hipersecreción hipofisaria de gonadotropinas, la aparición de pubertad precoz casi restringida a varones, podría explicarse por la preferente secreción de LH, ya que en varones, la LH es capaz, por sí sola, de inducir los característicos cambios sexuales, mientras que en las niñas se requiere la FSH para producir los mismos efectos.

De todo ello se deduce (BALAGURA y COLS, 1979) que las estructuras anatómicas envueltas en la producción de la pubertad precoz están localizadas en el diencéfalo basal, a lo largo de las paredes anterolaterales del III ventrículo, incluyendo la lámina terminalis, los núcleos supraópticos, preópticos, ventromedial y arcuato, el tuber cinereum y las regiones infundibulares.

Es difícil precisar por qué la pubertad precoz no se asocia más frecuentemente con diabetes insípida, ya que la hormona antidiurética se produce en las áreas supraquiasmáticas y preópticas, donde también se producen RF. Sin embargo, el núcleo paraventricular, donde no se producen RF, es rico en ADH, por lo que es posible que este núcleo pueda mantener una producción de ADH adecuada.

Hipogonadismo aislado

Aunque muchas veces es manifestación de una insuficiencia hipofisaria anterior, la posibilidad de que pueda deberse a la secreción de sustancias antigonadotropas por el tumor, hace que lo consideremos en este apartado.

Al igual que la pubertad precoz, puede ser considerado como una manifestación endocrinológica más o menos característica de los tumores pineales. En niños pequeños se traduce por un retraso de la pubertad y en niños postpuberales se manifiesta por una regresión de los caracteres sexuales secundarios, como disminución del volumen de las mamas, desaparición de las reglas, disminución del tamaño testicular y pérdida de vello.

Aunque ocurre preferentemente en varones, también puede verse en las hembras (BOVIER-LAPIERRE y COLS., 1973).

Su patogénesis es aún peor conocida que la de la pubertad precoz, existiendo tres posibles teorías:

- 1) La producción de sustancias antigonadotróficas en cantidades excesivas por los diferentes tumores pineales.
- 2) Efecto de masa sobre la función hipotalámica, destruyendo las células que regulan la función gonadotrófica de la hipófisis anterior.
- 3) Efectos inespecíficos de enfermedad sistémica sobre la regulación hipotálamo-hipofisaria de la función reproductora.

En favor de la primera teoría, en 1954, KITAY y ALTSCHULE recogen 30 casos en varones de 6 a 35 años de edad. De ellos, 20 tenían tumores parenquimatosos pineales y los otros 10, tumores no parenquimatosos.

Esta teoría recibe además apoyo indirecto por la demostración de niveles altos de hidroxí-indol-orto-metil-transferasa en pinealomas procedentes de la parte anterior del III ventrículo (WURTMAN y KAMMER, 1966), por la demostración de esta misma enzima, junto a

melatonina y serotonina, en una metástasis cutánea de una masa pineal en un varón pre-púber de 14 años (WURTMAN y COLS, 1964), por la evidencia en animales de que pueden aislarse de la pineal sustancias capaces de inhibir la función y el crecimiento gonadales.

Con respecto a la segunda teoría, se sabe que, al menos en algunos casos el hipogonadismo sería simplemente una manifestación aislada de la insuficiencia hipofisaria que puede verse asociada a tumores de la región pineal.

Por último, y en lo que respecta a la tercera posibilidad, es razonable admitir que en algunos casos el hipogonadismo puede ser un efecto inespecífico de cualquier enfermedad sistémica, ya que es sabido que un retraso de la pubertad o una amenorrea pueden ser secundarios a diversos trastornos orgánicos o emocionales.

Diabetes insípida.

Representa una de las más frecuentes manifestaciones clínicas de los tumores pineales y, sin duda, la anomalía endocrinológica más comunmente asociada a estos tumores.

En la mayoría de los trabajos, el diagnóstico de diabetes insípida se basa en datos clínicos. Los criterios estrictos, utilizando mediciones de osmolaridad plasmática y urinaria, no se han utilizado habitualmente.

Sin embargo, la incidencia de diabetes insípida en tumores de la pineal es más baja que en el caso de los tumores que afectan a la región supraquiasmática (RUBIN y KRAMER, 1965). HORRAX y WYATT (1947) y STRINGER (1934) señalaron ya que cuando aparece una diabetes insípida en un paciente con un tumor pineal, lo más probable es que exista una extensión del tumor hacia el hipotálamo y región hipofisaria. De hecho, existen evidencias anatomopatológicas de que los tumores pineales, sobre todo los de

tipo germinal, pueden dar micrometástasis en el hipotálamo o bien extenderse a éste a través de las paredes del III ventrículo.

En 1963, BOOTH y COLS., describen un caso de diabetes insípida e hipopituitarismo, asociados a un tumor de la pineal, sin invasión de la hipófisis, hipotálamo o tallo supraóptico. Sin embargo, en dicho paciente existía hipertensión intracraneal, infiltración tumoral del fórnix y una posible extensión del tumor al área tubular infundibular, pudiendo ser estas lesiones las responsables del desarrollo de la diabetes insípida.

Frecuentemente la diabetes insípida es la primera manifestación de los tumores pineales (PUSCHETT y GOLDBERG, 1968), pudiendo preceder a las manifestaciones neurológicas u oftalmológicas durante varios meses o incluso años (PUSCHETT y GOLDBERG, 1968; RUBIN y KRAMER, 1965).

Puede producir hipernatremia, en pacientes con pérdida de la sensación de sed, o en aquellos otros que sean incapaces de mantener una gran ingesta de agua en presencia de abundantes pérdidas urinarias, o que han perdido conciencia como consecuencia de una anestesia, proceso intracraneal, etc. (ROSS y CHRISTIE, 1969).

La pérdida de percepción de sed puede coexistir en estos pacientes, por destrucción bilateral de los centros hipotalámicos de la sed, como consecuencia del crecimiento tumoral.

Por otra parte, hemos de tener en cuenta que el desarrollo de un hipopituitarismo anterior puede disminuir la poliuria en un paciente con diabetes insípida, debido en parte a la insuficiencia glucocorticoidea. Por tanto, la mejoría de la diabetes insípida en un paciente con una lesión de la región pineal o quiasmática, debe sugerir la posibilidad de una lesión hipofisaria anterior.

Por último, hemos de señalar que, aunque de modo excepcional, se ha descrito la aparición de oliguria en pacientes con lesiones localizadas en el área pretectal (KRIEGER y COLS, 1961).

Insuficiencia hipofisaria anterior.

No es posible precisar la frecuencia con la cuál ocurre en los pacientes, por falta de estudios clínicos y de laboratorio y además, porque los pocos autores que recogen estos datos, se centran solo en los pacientes con esta alteración o muestran series muy poco numerosas.

Insuficiencia adrenocortical

Déficits de ACTH pueden ocurrir en pacientes con tumores de la pineal o con tumores de la parte posterior del III ventrículo. Esta alteración ocasiona bajos niveles plasmáticos de cortisol, disminución de 17-cetosteroides en orina, respuesta anormalmente baja de los 17-hidroxycorticoides a la metopirona y aumento de los esteroides urinarios tras la administración de ACTH.

El mecanismo de la deficiencia de ACTH no ha sido bien estudiado, pero se piensa que puede deberse a la compresión o invasión del hipotálamo, de la hipófisis, o de ambas estructuras.

La insuficiencia de ACTH, y por tanto, la insuficiencia adrenocortical, es potencialmente una amenaza para la vida, especialmente en pacientes enfermos o sujetos a cirugía o a procedimientos anestésicos. Los síntomas y signos son inespecíficos e incluyen debilidad, letargia, anorexia, náuseas, vómitos, fiebre e hipotensión, y la propia inespecificidad de estos síntomas puede dificultar el diagnóstico e infravalorar la frecuencia de esta patología.

Hipogonadismo

Ya hemos señalado anteriormente la posibilidad de que el hipogonadismo que frecuentemente aparece asociado a tumores pineales represente una lesión del eje hipotálamo-hipofisario. En cualquier caso, su presencia en asociación con otras disfunciones

hormonales, como diabetes insípida o insuficiencia adrenocortical, sugiere esta última etiología.

Hipotiroidismo.

En cuanto a la posible aparición de hipotiroidismo, no existen casos bien documentados, aunque en algunos casos de tumores de la región pineal se han descrito hipofunciones tiroideas debido a una disfunción hipotálamo-hipofisaria (BOVIER-LAPIERRE, 1973; SMITH, 1961).

I.4. PRINCIPALES METODOS DE DIAGNOSTICO EN LOS TUMORES DE LA REGION PINEAL.

I.4.a. MARCADORES TUMORALES.

En 1964 WURTMAN y COLS., publican un caso de metástasis extracraneal de un tumor pineal, cuya histología no describen, pero del que se aisló hidroxí-indol-orto-metil-transferasa. Dos años más tarde, WURTMAN y KAMMER publican un pinealoma ectópico supraselar, productor de melatonina en cantidades similares a la de la propia glándula pineal. Por otra parte, AXELROD y DALY (1965) publican un pinealoma ectópico capaz de sintetizar metanol desde S-adenosin-metionina, función que se suponía restringida a la hipófisis de los mamíferos.

Entre 1968 y 1971, autores como MASOPUST y COLS, MAWAS y COLS., ABELEV, y SMITH y O'NEILL destacan la presencia de alfa-feto-proteína (AFP) en tumores germinales malignos, especialmente carcinomas embrionarios y tumores del seno endodermal.

La AFP es una glicoproteína con un peso molecular de 70.000 daltons y con 41 % de hidratos de carbono, siendo producida en el saco vitelino y en el hígado durante la vida embrionaria (GITLIN y BOESMAN, 1967; GITLIN y PERRICELLI, 1970). Sus niveles decrecen inmediatamente después del nacimiento y normalmente se encuentra en el suero en cantidades inferiores a 20-40 ng/ml (RUOSLAHTI y SEPPÄLÄ, 1971; WALDMANN y Mc INTIRE, 1972). Su nivel está aumentado en hepatitis, cirrosis hepática, enfermedades como la ataxia-telangiectasia, algunos carcinomas de hígado, colon, próstata, pulmón, páncreas y mama, además de los tumores germinales (BRAUNSTEIN y COLS., 1973., LANGE y FRALEY, 1977). En condiciones normales, no se detecta en LCR (VAQUERO, 1988).

En 1974, GOLDSTEIN y COLS., publican las aplicaciones clínicas de la producción de gonadotropina coriónica humana (HGC) por tumores

trofoblásticos gestacionales y por tumores gonadales con componente trofoblástico.

La gonadotropina coriónica humana es una glicoproteína segregada por la placenta y se encuentra normalmente en el suero, durante el embarazo. Tiene un peso molecular de 38.000 daltons y está compuesta por una cadena alfa y una cadena beta. La fracción alfa es la subunidad básica de las hormonas glicoproteicas hipofisarias (LH, FSH y TSH) mientras que la fracción beta, que comprende los 2/3 del peso molecular, es específica de la HGC y difiere de las subunidades beta de la LH, FSH y TSH, sobre todo en los 29 últimos aminoácidos. En el suero, fuera del periodo de gestación, se consideran normales, para la fracción beta de la gonadotropina coriónica, valores por debajo de 2 ng/ml, sin que se detecten valores en LCR (VAQUERO, 1988).

En 1975, ROMSHE y SOTOS publican el caso de un niño con pubertad precoz que tenía un tumor en la parte posterior del III ventrículo, y que presentaba una marcada elevación de hormona gonadotropina coriónica, la cual disminuyó tras el tratamiento con radioterapia.

En 1975, NØRGAARD-PEDERSEN y COLS., estudian 24 tumores cerebrales de tipo germinal, encontrando elevación de AFP en los tumores del seno endodermal y en los carcinomas embrionarios con áreas de tumor de seno endodermal. Histológicamente, estos autores demuestran la presencia de AFP en las células que limitan las áreas de tumor de seno endodermal, mientras que en las zonas sólidas de carcinoma embrionario, la reacción inmunohistoquímica es habitualmente negativa. Desde el punto de vista bioquímico, los mismos autores describen que los niveles altos, en suero, de AFP, pueden persistir varios días tras la extirpación del tumor que la produce, ya que su vida media en sangre es de alrededor de 5 días.

En 1976, YOSHIKI y COLS., estudian un caso de tumor del seno endodermal de la pineal, cuyo estudio con inmunohistofluorescencia, demostró que existía AFP, tanto en el citoplasma de las células

tumorales como en los corpúsculos hialinos extracelulares presentes en el estroma tumoral.

En 1976 PERLIN y COLS., encuentran elevación de la HGC y de la AFP en tumores germinales, señalando descenso de los niveles durante la quimioterapia y elevación de los marcadores en las recurrencias tumorales.

En 1977, KURMAN y COLS., estudian varios tumores testiculares, encontrando AFP en las células del carcinoma embrionario y tumor del seno endodermal, y HGC en las células tumorales del carcinoma embrionario y coriocarcinoma.

En 1978, NØRGAARD-PEDERSEN y COLS., publican un caso de teratocarcinoma con cuerpos embrioides, de localización supraselar, que tenía niveles elevados en suero de AFP y de HGC. Después de la intervención, ambos marcadores descendieron a niveles normales.

En 1979, HAASE y NØRGAARD-PEDERSEN publican un tumor del seno endodermal con áreas de coriocarcinoma, que tenía igualmente niveles elevados en suero de HGC y de AFP, normalizándose en los 2 meses siguientes a la intervención. En el mismo año, HAASE y NIELSEN publican un caso de carcinoma embrionario, con producción de HGC y de AFP.

También en 1979, SHINOMIYA y COLS., determinan los valores de AFP en niños con tumores intracraneales (meduloblastomas, astrocitomas, germinomas) encontrando valores normales. Sin embargo, el valor de AFP estaba elevado en un único ejemplo estudiado de carcinoma embrionario.

En el mismo año KENNAWAY y COLS. estudian dos tumores, un probable pinealoma y un pineoblastoma, sin hallar elevaciones de la melatonina, sugiriendo que esta hormona no puede ser utilizada como marcador de la presencia de tumores pineales.

Igualmente, en 1979, ALLEN y COLS., estudian el suero y el LCR de 6 pacientes (2 carcinomas embrionarios, 2 coriocarcinomas y 2

germinomas), señalando que, en su experiencia, el carcinoma embrionario produce AFP y HGC, el coriocarcinoma produce HGC y el germinoma no produce marcadores. En esta serie se vió cómo las cifras de marcadores en suero y LCR disminuyen con la terapia y se eleva en las recurrencias tumorales, generalmente antes de que éstas se hagan sintomáticas clínicamente. En 3 de los 4 enfermos con marcadores positivos, se apreció un gradiente LCR-suero, siendo a menudo normales los niveles en suero mientras que eran elevados en LCR. Los niveles de LCR ventricular fueron más bajos que los niveles en LCR lumbar, aun cuando no existieran metástasis espinales demostradas por la mielografía.

En 1980, ARITA y COLS. recogen un tumor del seno endodermal con niveles elevados de AFP en suero y en LCR. En este caso, también se demostró AFP en las células tumorales por métodos de inmunohistoquímica. Las cifras del marcador disminuyeron tras la radiación y la quimioterapia sistémica, elevándose antes de que apareciera una recurrencia clínica. La HGC fué sistemáticamente negativa en este paciente, tanto en suero como en LCR obtenido por punción lumbar.

En 1981, CHANG y COLS., encuentran que todos los coriocarcinomas y un 40-50 % de los germinomas y carcinomas embrionarios producen HGC. Por otra parte, las células del tumor del seno endodermal producirían AFP.

Otro marcador que ha merecido la atención de diversos autores en los últimos años es la fosfatasa alcalina placentaria. Puede encontrarse en las placentas a término y en las células germinales primordiales, habiendo sido utilizada su demostración para estudiar la migración de las células germinales primordiales desde el saco vitelino hasta las gónadas, en el desarrollo embrionario.

Bioquímica e inmunológicamente, la fosfatasa alcalina placentaria (FAP) es idéntica a la isoenzima de REGAN, encontrada en pacientes cancerosos por FISHMAN y COLS., (1968). Se ha encontrado también en tumores de diferentes orígenes, incluyendo el pulmón

(MIYAYAMA y COLS., 1976), órganos genitales femeninos (BENHAM y COLS., 1978; CADEAU y COLS., 1979), testículo (UCHIDA y COLS., 1981) células hematopoyéticas (DAMLE y COLS., 1979), mama (MIYAYAMA y COLS., 1976), páncreas, glándula adrenal (NATHANSON y FISHMAN, 1971) y aparato digestivo.

En 1982, los estudios de GOLDSTEIN y COLS. muestran la normal distribución de la FAP en diversos tejidos, y señalan que el testículo, el cérvix uterino, el pulmón y el timo normales, contienen pequeñas cantidades de FAP.

En seminomas se ha encontrado una reacción positiva para FAP, a nivel de membranas de las células tumorales, consolidándose así su carácter de marcador útil para tumores derivados de las células germinales (UCHIDA y COLS., 1981).

En 1985 SHINODA y COLS., publican un excelente estudio acerca de la positividad de FAP en el tejido de los germinomas intracraneales de aspecto seminomatoso (76.5 % de positividad), encontrando que otros tumores germinales de tipo no seminomatoso muestran una positividad mucho más baja (33.3 % de los casos). En este trabajo, sin embargo, los autores se plantean la posibilidad de que la fijación del tejido en formol pueda alterar la positividad inmunohistoquímica, que típicamente tiene lugar a nivel de membrana, mostrando falsos negativos.

Por otra parte, ya en 1983 SANO había señalado que casi un 70 % de los "germinomas" pineales y un 25 % aproximado de los "germinomas" extrapineales deberían ser considerados pinealomas en el sentido de ZÜLCH, y a favor de ello podrían ir las observaciones del grupo de SHINODA (1985), quienes encuentran un diferente índice de positivities a la FAP entre germinomas pineales y extrapineales.

1.4.b. TECNICAS RADIOLOGICAS Y POR IMAGEN.

1. Radiología simple

En la radiología simple de cráneo, la calcificación normal de la glándula pineal es bien conocida y adopta un patrón compacto, de apariencia granular, pudiendo alcanzar 1 cm de diámetro.

En sujetos menores de 10 años de edad, la presencia de calcificación pineal es excepcional, variando entre el 0 y el 3 %, mientras que entre los 10 y los 20 años, la calcificación pineal aparece en el 18-19 % de los individuos (VASTINE y KINNEY, 1927; LILJA, 1939; CAMP, 1950; Mc PHERSON y MATHESON, 1979).

Sin embargo, cuando existe un tumor pineal, el hallazgo de una calcificación en esta zona es un importante rasgo radiológico. En un estudio llevado a cabo por LOFGREN, en 1958, se pudo apreciar que en el 69 % de los pacientes por debajo de 20 años, con un tumor pineal, mostraban calcificaciones visibles radiológicamente.

En la serie de POPPEN y MARINO (1968) existía un porcentaje de calcificaciones en la región pineal, del 27 %, elevándose este porcentaje a un 67 % para GREITZ y COLS. (1972) y a un 75 % para LIN y COLS. (1978).

En 1978, LIN y COLS. estudian la presencia de calcificaciones en 32 tumores histológicamente comprobados de la región pineal, encontrándose calcificaciones radiológicamente visibles en el 67 % de los germinomas, en el 83 % de los teratomas y en el 80 % de los pinealoblastomas. En cuanto a la edad de sus pacientes, el 79 % de los menores de 20 años presentaban calcificaciones y el 69 % de los mayores de esta edad.

La exacta localización de las calcificaciones pineales puede hacerse mediante el método descrito por FRAY (1938) o bien mediante la técnica de OON (1964).

En el método de FRAY, o cráneoangular, se trazan 4 líneas que van: 1- desde la base de las clinoides anteriores al lambda, 2- desde las clinoides anteriores hacia la región occipital, formando con la primera línea un ángulo de 11 grados, 3- desde el margen posterior del foramen magno (opistion) al bregma, 4- formando con la tercera un ángulo de 8 grados, con vértice en el opistion. La intersección de estas 4 líneas forma un espacio romboidal, en cuya área se halla la posición normal de la glándula pineal.

El método de OON consiste en dibujar una línea que una el tubérculo de la silla turca con el margen anterior del foramen magno, que es el extremo caudal del basioccipicio. A 1 cm del tubérculo de la silla, se traza una perpendicular de 5 cm de longitud, en el extremo de la cual se dibuja un círculo de 1 cm de radio. La pineal queda normalmente dentro de dicho círculo.

El método de FRAY tiene una certeza del 94 % y el de OON, de un 92 %

En los casos de tumores calcificados de la pineal, descritos por LIN y COLS (1978), en el 70 % las calcificaciones estaban fuera del área normal de la glándula, según el método de FRAY, mientras que solo estaban fuera el 48 % siguiendo el método de OON. Entre los pacientes que mostraban desplazamiento de la posición normal de la calcificación pineal, el 52 % mostraban éste en dirección inferior o posteroinferior. Solo un 8.6 % mostraba desplazamiento posterior, el 4.3 % mostraba un desplazamiento anteroinferior, y el 4.3 % anterosuperior.

En general, los patrones de calcificación anómala, en la región pineal, son: 1- flocular, 2- granular compacto, de gran tamaño o de forma irregular y 3- patrón mixto, flocular y granular, de gran tamaño.

En el estudio de CHANG y COLS (1981) la incidencia de calcificación fué baja entre los teratomas y gliomas, siendo relativamente alta entre los germinomas y carcinomas embrionarios.

2. Angiografía

El estudio angiográfico es útil en los tumores de la región pineal para valorar tanto la naturaleza de la lesión como para planear en muchos casos la vía de abordaje, en función de las estructuras venosas que es preciso sacrificar o que potencialmente pueden dañarse durante el acto quirúrgico.

La arteria coroidea posterior, rama de la cerebral posterior, discurre anteromedialmente por detrás de la glándula pineal y puede verse desplazada hacia atrás o hacia adelante por un tumor de la zona, según que este tumor se extienda hacia delante o hacia atrás en la región de la lámina cuadrigémina.

Las ramas tálamoperforantes de la arteria cerebral posterior pueden estar tensas en presencia de una masa pineal y también pueden estar hipertrofiadas si el tumor se extiende hacia la zona talámica.

Tumores grandes pueden afectar los troncos principales de las arterias cerebral posterior y cerebelosa superior y podemos ver cómo estas arterias rodean el contorno de la lesión.

Igualmente, la extensión posterior de un tumor pineal puede originar un desplazamiento de las arterias vermicianas superiores.

En la fase venosa podemos ver alteraciones, tanto en el territorio carotídeo como en el vertebrobasilar. Es frecuente observar desplazamientos de las venas cerebrales internas y de la vena de Galeno, generalmente en forma de una elevación de la parte posterior de este complejo venoso. Otras veces, las modificaciones de estas venas se originan más por la hidrocefalia acompañante que por el tumor mismo, y en ese caso, el complejo de la vena cerebral interna- vena de Galeno, tiende a estar deprimido.

La vena precentral discurre cerca de la pineal en su trayecto hacia la vena de Galeno y por tanto, en tumores de esta región, muestra un desplazamiento en arco hacia atrás, de forma análoga a como se desplazan las arterias vermicianas superiores (STEIN y COLS., 1972).

El teñido angiográfico en los tumores de la región pineal no suele ser prominente, excepto en teratomas malignos, gliomas de alto grado o algunos meningiomas con implantación en la duramadre falcotentorial.

De acuerdo con SCULLY y Mc NEELY (1974), ARITA y COLS. (1978) y LOFGREN (1958), algunos casos de carcinoma embrionario y teratoma muestran teñido vascular. En la serie de CHANG y COLS. (1981) un 75 % de los teratomas y un 50 % de los carcinomas embrionarios muestran vascularización patológica. En base a estos datos, la presencia de vasos tumorales, en una angiografía, iría a favor de teratoma o de carcinoma embrionario, cuando se consideran específicamente los tumores pineales.

3. Ventriculografía

Durante mucho tiempo, la ventriculografía ha sido el método radiológico de elección en el estudio de los tumores de la región pineal. Creemos que en el momento actual esta técnica solo tiene un valor histórico, por lo que omitiremos cualquier otra referencia a la misma.

4. Mielografía

Tan solo tiene valor para detectar siembra en espacio subaracnoideo a partir de algunos tipos de tumores de la región pineal.

5. Tomografía Axial Computarizada (TAC)

Sin ningún género dudas, representa, junto a la Resonancia Magnética, el método de elección para el estudio de los tumores de la región pineal.

La TAC permite no solo la identificación del tumor, sino que nos va a ofrecer además importantes datos acerca de la posible histología y acerca de la eventual respuesta a los posibles tratamientos.

Sin embargo, aún existen dudas acerca de la fiabilidad diagnóstica, en cuanto a poder asegurar que el tumor detectado en la TAC sea de uno u otro tipo, sobre todo cuando se consideran típicos tumores pineales, ya que el diagnóstico de procesos expansivos de vecindad (meningiomas, gliomas) ofrece muchas menos dificultades. De hecho, NEUWELT y COLS (1979) han señalado que, en su experiencia, los estudios neurorradiológicos en los tumores pineales, incluyendo la TAC, no permiten distinguir entre neoplasias benignas y malignas.

No obstante, existen algunas características orientativas, que serán analizadas más adelante, al señalar las peculiaridades clínicas y de diagnóstico de los diferentes tumores.

6. Resonancia Magnética

La resonancia magnética nuclear (RM) permite obtener con facilidad planos sagitales, lo que es una gran ventaja cuando se estudian lesiones de línea media. Aporta además una información útil acerca del lugar de origen, relación del tumor con las estructuras adyacentes, extensión, presencia de hidrocefalia y características vasculares.

Tiene, sin embargo, al menos en el momento actual, la desventaja del prolongado tiempo que requiere la exploración, lo que puede ser un obstáculo en pacientes poco colaboradores, como pueden ser los niños de corta edad.

No disponemos aún de suficiente experiencia con la técnica para poder prejuzgar, la mayor parte de las veces, la histología tumoral. Sin embargo se detectan con facilidad áreas tumorales con contenido graso (teratomas, quistes epidermoides, lipomas) y se pueden

identificar perfectamente lesiones vasculares, por su característica señal hipointensa en T2.

En los germinomas, en la secuencia Spin Eco con tiempos cortos, se ha señalado que la señal del tumor es isointensa con el parénquima cerebral adyacente. En el germinoma estudiado por KILGORE y COLS (1986) y que contenía áreas de carcinoma embrionario, los tiempos T1 y T2 eran largos, comparados con los del cerebro normal (señal de baja intensidad de la lesión en imágenes obtenidas con TR cortos y señal de alta intensidad en imágenes con TR largos).

I.4.c. ESTUDIOS RADIOISOTOPICOS

Los estudios radioisotópicos no aportan, por lo general, datos de gran ayuda para el diagnóstico de los tumores pineales. Su valor, cuando son positivos, se limita a la demostración inespecífica de una lesión localizada en la parte posterior del III ventrículo.

I.4.d. CITOLOGIA DEL LCR.

La citología del LCR se ha utilizado para el diagnóstico de tumores malignos que diseminan por el espacio subaracnoideo (BALHUIZEN y COLS., 1978), y ha adquirido importancia en el diagnóstico de los tumores de la región pineal.

Cuando la citología es positiva, puede permitir la identificación histológica del tumor, habiéndose obtenido resultados variables, según las series, en el estudio concreto de germinomas y de pinealoblastomas (JOOMA y KENDALL, 1983).

En el caso de los germinomas, el interés de la citología es máximo, ya que en ocasiones, el estudio clínico y citológico va a permitir el tratamiento con radioterapia, sin necesidad de realizar ninguna otra comprobación anatomopatológica.

La frecuencia con la que se obtienen resultados positivos en el estudio citológico de los germinomas, varía según los diferentes autores, entre el 6 % (RICH y COLS., 1985) y el 85 % (UEKI y TANAKA, 1980). Es obvio que estas notables diferencias tal vez reflejen variaciones en el método de obtención de las muestras.

Por otra parte, los resultados obtenidos al analizar el LCR ventricular, pueden ser más valorables que los obtenidos con LCR lumbar, ya que UEKI y TANAKA (1980) obtienen un 85 % de positividades en LCR ventricular y un 38.4 % en LCR espinal.

Además, hay que tener en cuenta que pueden obtenerse resultados negativos, aun en presencia de germinomas ampliamente diseminados por espacio subaracnoideo (SUNG y COLS, 1978; CHAPMAN y LINGGOOD, 1980), lo que hace que la citología del LCR no deba ser considerada como una técnica de alta fiabilidad para diagnosticar siembras meníngeas de germinomas (DE GIROLAMI y SCHMIDEK, 1973). Es posible que la aplicación sistemática de filtros de millipore para obtener las muestras, aumente significativamente la fiabilidad del método (SANO, 1976).

I.5. PECULIARIDADES CLINICAS Y DIAGNOSTICAS DE LOS PRINCIPALES TIPOS DE TUMOR DE LA REGION PINEAL.

I.5.a. Germinomas

En las series occidentales representan entre el 0.5 % (ZÜLCH, 1986) y el 0.7 % (CUSHING, 1932) de todos los tumores intracraneales. Sin embargo, en las series orientales, esta misma frecuencia varía entre el 2.1 % (TAKEUCHI y COLS., 1978) y el 8 % (ARAKI y MATSUMOTO, 1969).

Estos tumores representan el 65 % de los tumores de células germinales de la región pineal y son lesiones biológicamente malignas, con un grado II-III en la actual clasificación de tumores de la OMS (ZÜLCH, 1986).

Preferentemente aparecen en varones (entre el 80 y el 100 % de los casos según las distintas series). Alrededor del 75 % de los casos se dan en pacientes menores de 20 años.

Cursan frecuentemente con un síndrome de hipertensión intracraneal, siendo la duración media de síntomas, antes del diagnóstico, entre 3 y 7 meses (DE GIROLAMI y SCHMIDEK, 1973; JOOMA y KENDALL, 1983). Alrededor del 5 % de los casos cursan con pubertad precoz (JENNINGS y COLS., 1985).

La positividad en la citología del LCR es variable (9 % para WOOD y COLS, 1981; 60 % para SANO, 1976; 28.5 % para DE GIROLAMI y SCHMIDEK, 1973).

Los marcadores tumorales suelen ser negativos, excepto cuando tienen zonas de tumor germinal no germinomatoso, lo que suele ocurrir con relativa frecuencia. Sin embargo hay autores, como JENNINGS y COLS. (1985), que defienden que aun en el caso de germinomas puros, se puede detectar un aumento de HGC en LCR y en suero.

El germinoma invade con frecuencia las paredes del III ventrículo y entre el 20 % (DE GIROLAMI y SCHMIDEK, 1973) y casi el 60 % de los casos (SUNG y COLS., 1978), dan diseminación por el LCR, con siembra en médula espinal y raíces de la cola de caballo.

También estos tumores pueden dar metástasis a través de las derivaciones para control de la hidrocefalia, y se admite también la posibilidad de una diseminación hematógena. Se han descrito metástasis extraneurales en pulmón, ganglios linfáticos e hígado (GOLDZIEHER, 1913; STOWELL y COLS., 1945; TOMPKINS y COLS., 1950; MOTOMOCHI y COLS., 1980).

Desde el punto de vista de su diagnóstico radiológico, se ha señalado su frecuente asociación con calcificaciones patológicas en la región pineal (JOOMA y KENDALL, 1983; DONAT y COLS., 1978).

En la TAC, suelen ser isodensos o moderadamente hiperdensos, mostrando marcado realce tras la administración de contraste intravenoso. Sin embargo, no suelen apreciarse calcificaciones en la masa tumoral. Por otra parte, el tumor se distingue bien de la calcificación pineal, que suele quedar englobada por la lesión (ZIMMERMAN y COLS., 1980; WOOD y COLS., 1981; FUTRELL y COLS., 1981; GANTI y COLS., 1986). Cuando hay calcificaciones en el tumor, suelen mostrar un patrón de nódulos gruesos a ambos lados de la glándula (GANTI y COLS., 1986). Algunas veces, por último, el tumor es grande, pobremente definido, e infiltra estructuras adyacentes, como lámina cuadrigémina y paredes del III ventrículo, mostrando en este último caso un notable refuerzo subependimario en las imágenes postcontraste.

Alrededor del 25 % de los casos (JOOMA y KENDALL, 1983) se asocian a una masa de localización supraselar, en el momento en que se hace el diagnóstico, siendo difícil, como ya se comentó anteriormente, poder establecer si esta última lesión corresponde a un germinoma independiente, o, como parece más lógico, a una extensión secundaria del germinoma pineal.

Los germinomas son tumores muy sensibles a la radioterapia, pudiendo desaparecer totalmente con dosis bajas, de unos 1500 rads (TAKEUCHI y COLS., 1978), lo que no implica curación del paciente (CHAPMAN y LINGGOOD, 1980)

Alrededor del 70 % de los pacientes requieren derivaciones para control de la hidrocefalia (WOOD y COLS., 1981), pudiéndose ser retiradas tras el control de la lesión, ya sea por tratamiento radioterápico o quimioterápico, o bien tras la cirugía. Esta conducta parece ser que disminuye el riesgo de una diseminación, ante una eventual recidiva del tumor (WOOD y COLS., 1981; NEUWELT y COLS., 1979; ALBRIGHT y REIGEL, 1977; HOFFMAN y COLS., 1976).

En cuanto a la conducta terapeutica a seguir, es discutible, como más adelante analizaremos, ante el hecho comprobado de su buena respuesta a la radioterapia. También es discutible la conveniencia o no de radiar profilácticamente todo el raquis, existiendo partidarios de ello (BRADY, 1977; DE GIROLAMI y SCHMIDEK, 1973; FOWLER y COLS., 1956) o bien de hacerlo solo cuando exista citología positiva en LCR (BRADFIELD y PEREZ, 1972; ONOYAMA y COLS., 1979; WARA y COLS., 1979).

En cuanto al pronóstico, hoy se considera que este tumor, a pesar de su potencial malignidad biológica, permite una supervivencia del 83.8 % a los 5 años y del 78.9 % a los 10 años (SANO, 1983).

I.5.b. Carcinoma embrionario.

Se trata de un tumor muy infrecuente, hasta el punto de que, en forma pura, tan solo se han descrito 7 casos en la literatura (NISHIYAMA y COLS., 1966; JELLINGER y COLS., 1970; JELLINGER, 1973; ARITA y COLS., 1978; WOOD y COLS., 1981). Se les supone aproximadamente el 5 % de los tumores germinales de la región pineal (JENNINGS y COLS., 1985).

Todos estos casos correspondían a varones, y la edad de aparición se reparte entre la primera y la segunda décadas, con una edad media de unos 15 años.

Casi todas las descripciones de carcinoma embrionario refieren la existencia, en el seno del tumor, de algún componente de otro tipo de tumor germinal.

La historia de comienzo suele ser corta, de pocas semanas, y la evolución suele ser muy mala, en pocos meses.

Pueden sospecharse por la existencia de marcadores biológicos, como pueden ser AFP y HGC. Su presencia indicaría que existen áreas de tumor del seno endodermal y de coriocarcinoma en la neoplasia. La demostración bioquímica del antígeno carcinoembrionario parece tener escaso valor, aunque puede ser demostrado inmunohistoquímicamente en el tejido tumoral.

En la TAC suelen ser tumores bien delimitados, con una densidad mayor que la del parénquima cerebral. Tras la administración de contraste, generalmente existe un refuerzo de la lesión, mostrando márgenes irregulares, lo que tal vez se deba a la invasión de las estructuras adyacentes (ZIMMERMAN y COLS., 1980).

Al parecer, muestran calcificaciones con mayor frecuencia que los germinomas (ZIMMERMAN y COLS., 1980; WOOD y COLS., 1981), aunque no existe un acuerdo general al respecto (GANTI y COLS., 1986).

La existencia de vascularización patológica sería una característica angiográfica de estos tumores.

Desde el punto de vista pronóstico, se admite que éste es extraordinariamente pobre, independientemente del tratamiento aplicado, con una alta mortalidad a los 3 años del diagnóstico.

I.5.c. Tumor del seno endodermal

Representa el 7 % de los tumores germinales de la región pineal. En su forma pura (25 % de las descripciones), hay unos 15 casos descritos en la literatura (ALBRECHTESEN y COLS., 1972; BURGER y VOGEL, 1976; YOSHIKI y COLS., 1976; PRIOLEAU y WILSON, 1976; LEE y COLS., 1978; TAVCAR y COLS., 1980; WILSON y COLS., 1979; BAMBERG y COLS., 1984; SCULLY y Mc NEELY, 1974; CHAPMAN y LINGGOOD, 1980; ARITA y COLS., 1980; BARLOW y COLS., 1974, etc.).

Suelen darse casi siempre en varones y casi el 90 % de los casos se han descrito iniciando sintomatología en la segunda década de la vida, y la historia suele ser muy corta, de solo unos meses.

Producen elevaciones de AFP, detectable tanto en LCR como en sangre, lo que tiene una gran importancia para el diagnóstico clínico. Inmunohistoquímicamente también se detecta en el tejido tumoral.

Son tumores muy malignos, que invaden y metastatizan en un 40 % en el Sistema Nervioso, y en un 33 % en cavidad abdominal, ya sea por vía hematógena, o a través de los sistemas de derivación ventriculoperitoneales para control de la hidrocefalia.

Aunque con la radioterapia muestran buena respuesta inicial, la regla es que recidiven pronto y diseminan, con una supervivencia máxima de unos 2 años. Se admite que los resultados pueden ser algo mejores utilizando quimioterapia a base de vincristina, actinomicina y ciclofosfamida (BAMBERG y COLS., 1984).

En la TAC, estos tumores parecen mostrar un patrón multiquístico y captan contraste de forma heterogénea (WOOD y COLS., 1981; MUROVIC y COLS., 1982; ZIMMERMAN y COLS., 1980).

I.5.d. Coriocarcinoma

Representan el 0.23 % de los tumores intracraneales, y de ellos, el 60 % se localizan en la región pineal. Serían aproximadamente el 5 % de los tumores germinales de la región pineal y junto con el teratoma parece ser el tumor de células germinales, no germinoma, más diagnosticado en la infancia (JENNINGS y COLS., 1985).

Afectan a varones (95.4 %), en las 2 primeras décadas de la vida (90.9 %).

Aunque muchas veces representan solo áreas características de un tumor germinal heterogeneo, pueden existir como formas puras (57 % de los casos), habiéndose descrito unos 22 casos en la literatura (ASKANAZY, 1906; GOLDZIEHER, 1913; VAN HASSELT, 1913; WIRTH, 1929; GERSTLEY y COLS., 1940; STOWELL y COLS., 1945; GLASS y CULBERSTON, 1946; ZONDEK y COLS., 1953; IWATA y COLS., 1962; NISHIYAMA y COLS., 1966; HUTCHINSON y COLS., 1969; KOMATSU y COLS., 1971; ABE y COLS., 1972; HIRANO y COLS., 1976; HAASE y NIELSEN, 1979; KAWAKAMI y COLS., 1980; FUJII y COLS., 1981; CHANG y COLS., 1984).

Frecuentemente cursan con pubertad precoz (55 % de los casos, para JENNINGS y COLS., 1985).

Son tumores muy vascularizados, que a veces cursan con hemorragia subaracnoidea o intratumoral.

La historia puede ser corta, de días, en los casos que cursan con pequeñas hemorragias intratumorales, o bien de pocos meses. No obstante, se han descrito casos, asociados a pubertad precoz, con años de evolución antes del diagnóstico (KAWAKAMI y COLS., 1980).

Causan una elevación de HGC tanto el suero como en LCR, lo que a veces permite su diagnóstico bioquímico.

Son tumores muy malignos, invasivos, que metastatizan en el 30 % aproximado de los casos. Las metástasis ocurren preferentemente en

el propio Sistema Nervioso, en pulmón, hígado, huesos, riñón y ganglios linfáticos.

En la TAC suelen manifestarse como lesiones hiperdensas que se refuerzan tras la administración de contraste. La calcificación pineal suele estar desplazada por el tumor.

Responden aparentemente bien a la radioterapia, pero recidivan en pocos meses.

Las mayores supervivencias se logran actualmente con la quimioterapia, con un 75 % de supervivencias 1 año después del diagnóstico (FUJII y COLS., 1984), aunque el pronóstico es pobre.

I.5.e. Teratomas

Afectan preferentemente a varones (100 % de los casos de JOOMA y KENDALL, 1983, y de STEIN, 1972; 96 % de los casos de TAKEUCHI y COLS., 1975; 66.6 % de los casos de DE GIROLAMI y SCHMIDEK, 1973).

Con relativa frecuencia se recoge una historia de varios años antes del diagnóstico y suelen dar síntomas en la segunda década de la vida (media de 13 años en la serie de JOOMA y KENDALL, 1983), aunque no son infrecuentes en la primera infancia (TAKAKU y COLS., 1973, señalan que, en su experiencia, el 62 % de los tumores intracraneales en los 2 primeros meses de vida, son teratomas).

Pueden estar asociados a pubertad precoz (25 % para JOOMA y KENDALL, 1983; 30 % para DE GIROLAMI y SCHMIDEK, 1973; 50 % para STEIN, 1972).

Pueden ser neoplasias localizadas o invasivas y los marcadores tumorales suelen ser negativos, excepto en las formas inmaduras.

Muchas veces se asocian con calcificaciones anómalas en la región pineal, demostrables radiológicamente (66.6 % en la serie de DE

GIROLAMI y SCHMIDEK, 1973; 50 % en la serie de JOOMA y KENDALL, 1983).

En la TAC se muestran por lo general como masas irregulares, localmente invasivas, y con frecuencia presentan zonas de variable densidad, desde muy baja, por la presencia de grasa, a densidades altas, por la presencia de hueso o incluso dientes (WOOD y COLS., 1981; GANTI y COLS., 1986). La captación de contraste suele ser irregular, dando una imagen variable, en parches de diferentes densidades (FUTRELL y COLS., 1981) y a veces delimita una cápsula en torno a la lesión (WOOD y COLS., 1981).

En las formas maduras, no responden a la radioterapia y el único tratamiento válido consiste en la extirpación quirúrgica. No obstante, debe tenerse en cuenta la posibilidad de recidiva, en forma de teratoma maligno, tal vez por la presencia en el tumor de áreas anaplásicas no reconocidas previamente.

I.5.f. Pineocitomas

Pueden afectar a pacientes de ambos sexos y a cualquier edad. Algunos se comportan como tumores malignos, con historias cortas y mal pronóstico, mientras que otros crecen durante años y pueden ser considerados curados tras la extirpación quirúrgica.

Se ha señalado que los pineocitomas con diferenciación astroglioma o neuronal suelen darse en pacientes de mayor edad (30-80 años) y es en ellos donde se da menor tendencia a metastatizar y donde se recogen las mayores supervivencias (HERRICK y RUBINSTEIN, 1979).

Los marcadores biológicos generalmente utilizados en clínica son negativos en estos tumores.

En la TAC se pueden asociar a calcificaciones de la glándula pineal y se ha señalado que son hiperdensos, con refuerzo tras la administración de contraste, o bien hipodensos (JOOMA y KENDALL, 1983) con refuerzo tras el contraste.

No responden a la radioterapia y el tratamiento de elección es la cirugía, sin que contemos hasta ahora con unos indicadores válidos capaces de marcar el pronóstico, que parece ser extremadamente variable de unos tumores a otros.

I.5.g. Pinealoblastomas

Afectan a niños, preferentemente varones, en la primera o segunda décadas de la vida, con una historia de varios meses antes del diagnóstico.

Pueden tener un comportamiento invasivo, afectándose diversas estructuras anatómicas y condicionando la variabilidad de la sintomatología.

Es frecuente la siembra siguiendo las vías del LCR y la citología en él puede ser positiva, ayudando así al diagnóstico. Sin embargo, los marcadores bioquímicos son negativos.

En la TAC aparecen como lesiones isodensas o hiperdensas, con marcado y homogéneo refuerzo tras la administración de contraste. A veces se observa un moteado de calcificaciones en el interior del tumor (WOOD y COLS., 1981).

I.5.h. Astrocitomas

Generalmente son astrocitomas de la parte posterior del III ventrículo, localización que viene a representar entre el 0.5 y el 1 % de los tumores intracraneales (HORRAX y BAILEY, 1925; ZÜLCH, 1965).

Suelen darse en pacientes en la tercera década de la vida, sin que exista preferencia por uno u otro sexo.

En la TAC sus características son análogas a las de los astrocitomas de otras localizaciones. Pueden ser hipo, iso o hiperdensos,

irregulares, y generalmente muestran captación irregular de contraste (ZIMMERMAN y COLS., 1980; WOOD y COLS., 1981).

El tratamiento de elección es la cirugía y solo en el 30 % de los casos se obtienen supervivencias superiores a 3 años.

I.5.i. Ependimomas

Representan entre el 3 % (NEUWELT, 1984) y el 10 % (SANO, 1976) de los tumores de la región pineal. Sus características clínicas y de diagnóstico son similares a las de los astrocitomas.

I.5.j. Quistes epidermoides

Su localización en la región pineal, como formas puras, no es frecuente (0.23 % en la serie de TAKAKURA, 1984 y el 4.5 % en la serie de SCHMIDEK, 1977).

De la revisión de la literatura se desprende que el 63 % de los casos se dan en varones, el 55 % de los casos inician sintomatología en la tercera década de la vida y el 33 % en la segunda década.

El cuadro clínico suele ser insidioso y variable. Puede aparecer un síndrome de hipertensión intracraneal, a veces crónico, o cefaleas aisladas (KIRSCH y STEARS, 1970; MENEZES y WENDEL, 1987; Mc DONNELL, 1977). A veces, su única manifestación consiste en una alteración de la elevación de la mirada (KIRSCH y STEARS, 1970), o bien trastornos de conducta y demencia (WOOD y COLS., 1981; KIRSCH y STEARS, 1970).

Radiológicamente se pueden detectar calcificaciones y antiguamente, cuando se hacían estudios neumoencefalográficos o ventriculográficos, era característica la imagen en esponja del medio de contraste o del aire, al quedar atrapado entre las irregularidades de la lesión.

Angiográficamente son masas avasculares y en la TAC suelen ofrecer una imagen característica por el contenido graso del quiste, que condiciona unas densidades bajas y características. No obstante, a veces la densidad es análoga a la del LCR y puede plantearse el diagnóstico diferencial con un quiste aracnoideo. No es infrecuente la observación de un anillo isodenso o parcialmente calcificado, que puede realzarse tras la administración de contraste, rodeando la lesión (Mc DONNELL, 1977; WOOD y COLS., 1981).

El tratamiento es la cirugía, siendo difícil la extirpación completa de la lesión, lo que tampoco es necesario, dado el carácter disembrionárico de la misma y su poca agresividad biológica. En la mayor parte de los pacientes, se requiere una derivación permanente del LCR.

I.5.k. Meningiomas

Representan aproximadamente el 8 % de los tumores de la región pineal (OBRADOR y COLS., 1976). Generalmente son tumores de la edad media de la vida (RODA y COLS., 1982; PIATT y CAMPBELL, 1983; RUBINSTEIN, 1972).

La duración media de síntomas, antes del diagnóstico, oscila entre 1 y 3 años, con una media de 33 meses (PIATT y CAMPBELL, 1983).

Una peculiaridad clínica de estos tumores sería la rareza con que se asocian a alteraciones oculares, que solo se dan en el 10 % aproximado de los casos.

En el 37 % de los pacientes se recogen alteraciones de la personalidad, demencia y trastornos emocionales. Se han descrito casos asociados a episodios de epilepsia gelástica (NISHIURA y COLS., 1981).

Es frecuente el edema de papila y alteraciones insidiosas en la marcha, atribuida a una hidrocefalia de instauración muy lentamente progresiva.

En la TAC se caracterizan por ser masas iso, o más frecuentemente hiperdensas que se refuerzan intensa y homogéneamente tras la administración de contraste.

En el estudio angiográfico estos tumores se visualizan como masas vascularizadas, casi siempre a expensas de ramas de las arterias cerebrales posteriores, parieto-occipitales o coroideas posteriores. ITO y COLS. (1981) señalan que en los meningiomas de la unión falcotentorial, el segmento plexual de la arteria coroidea pósteromedial y la vena cerebral interna, se desplazan inferiormente, mientras que en los casos de meningiomas del velum interpositum, la arteria coroidea pósteromedial está desplazada inferiormente y la vena cerebral interna superiormente.

El tratamiento es quirúrgico, siendo de extraordinaria utilidad los avances técnicos representados actualmente por el láser y el aspirador ultrasónico (cavitron).

I.5.1. Hamartomas vasculares

En la región pineal pueden encontrarse malformaciones arteriovenosas (MAV), generalmente dependientes del territorio vértebro-basilar, y también se han descrito otros hamartomas vasculares, como son los cavernomas o angiomas cavernosos (VAQUERO y COLS., 1980).

Sin embargo, la lesión vascular más característica de la región pineal, está representada por los llamados "aneurismas de la vena de Galeno", descritos por vez primera por STEINHEIL, en 1895 y de los que se han descrito hasta ahora unos 200 casos (VENTUREYRA y COLS., 1978; HOFFMAN y COLS., 1982; Mc COMB y APUZZO, 1987).

Un estudio clínico detallado de estas lesiones ha sido realizado por GOLD y COLS., en 1964, y por AMACHER y SHILLITO, en 1973. De él se deduce que las manifestaciones suelen iniciarse en la infancia, y que el cuadro clínico depende de la edad de presentación. En la

época neonatal pueden debutar con insuficiencia cardíaca. En niños mayores y en los raros casos del adulto, suele aparecer un síndrome hidrocefálico, asociado a un síndrome mesencefálico y ocasionalmente, a episodios de hemorragia subaracnoidea.

Radiológicamente, tanto en las malformaciones arteriovenosas como en los aneurismas de la vena de Galeno se pueden observar calcificaciones lineales, generalmente en la pared de los sacos venosos.

En la TAC las MAV muestran un patrón lineal, serpiginoso y reforzado por contraste, que es altamente característico. En los cavernomas, existe un patrón de discreta hiperdensidad, con moderado refuerzo tras el contraste (VAQUERO y COLS., 1980), y en los aneurismas de la vena de Galeno, la imagen más característica consiste en una lesión hiperdensa, que muestra intensa captación de contraste.

En cualquier caso, la angiografía muestra la verdadera naturaleza vascular de las diferentes lesiones, excepto por lo general en los cavernomas, que suelen ser avasculares o con discreto teñido en fase venosa (VAQUERO y COLS., 1980). En el caso de los aneurismas de la vena de Galeno, la angiografía muestra vasos arteriales que van directamente al saco aneurismático, por lo que estas lesiones deben ser consideradas más bien como MAV. El saco aneurismático, por otra parte, puede estar permeable o bien trombosado, parcial o totalmente.

El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica, siendo hoy día de creciente utilidad, las técnicas de embolización que nos proporciona la llamada "neurorradiología intervencionista".

I.5.m. Quistes aracnoideos.

Su frecuencia relativa entre los procesos expansivos de la región pineal varía entre el 2.7 % (EDWARDS y COLS., 1988) y el 4 %

(PECKER y COLS., 1979), aunque en algunas series alcanzan casi el 15 % (STEIN y COLS., 1971).

La mayor parte de las veces estas lesiones se recogen entre los quistes aracnoideos de la fosa posterior (LITTLE y COLS., 1973; VAQUERO y COLS., 1981).

Si se revisan las series de quistes aracnoideos de la fosa posterior, se observa que la edad media de sintomatología, en los localizados en la cisterna cuadrigémina, es de 21 años, pero si se revisan las series de tumores pineales, la edad media de estas lesiones es más baja, con un 21 % de casos en la primera década de la vida.

No existe diferencia entre uno y otro sexo en cuanto a la incidencia de los quistes aracnoideos de la región pineal. Los primeros síntomas suelen deberse al desarrollo de una hidrocefalia obstructiva, y el diagnóstico exacto suele establecerse por medio de la TAC, que muestra una lesión quística, con densidades análogas a las del LCR, de contornos nítidos y sin refuerzo tras la administración de contraste. En raros casos se plantea un diagnóstico diferencial con un quiste epidermoide, y entonces puede ser útil la realización de un TAC varias horas después de la inyección intratecal de metrizamida, que muestra, en el caso de los quistes aracnoideos, un refuerzo de su interior, ya sea por una comunicación del quiste con el espacio subaracnoideo, o bien por difusión a través de su cápsula (DRAYER y COLS., 1977; RUSCALLED A y COLS., 1980).

El tratamiento de estas lesiones es la cirugía, siendo suficiente la colocación de una derivación ventricular, o mejor aún, de una derivación desde el quiste al peritoneo (VAQUERO y COLS., 1981).

I.6. PAUTAS GENERALES DE TRATAMIENTO EN LOS TUMORES DE LA REGION PINEAL.

I.6.a. TRATAMIENTO QUIRURGICO.

Puesto que los tumores pineales son de difícil acceso quirúrgico, ha existido de antiguo una gran discrepancia sobre la conveniencia o no de cirugía de estas lesiones, y tan solo con los avances técnicos de la microcirugía y de la neuroanestesia, se han podido establecer, en las últimas décadas, unos índices de morbilidad y de mortalidad comparables a los de otros procesos expansivos intracraneales.

A pesar de todo, ante un proceso expansivo de la región pineal, aún cabe plantearse si es mejor para el paciente intentar extirpar el tumor, cuando éste se diagnostica, o es preferible colocar una derivación, si existe hidrocefalia, y administrar radioterapia. Es obvio que la potencial morbilidad y mortalidad asociadas a la cirugía son razones esgrimidas para elegir la segunda posibilidad.

Si se revisa el devenir histórico del tratamiento de los tumores de la región pineal, se observa que antes de 1941 existían pocas opciones para estos pacientes, y la hidrocefalia asociada se trataba con descompresión subtemporal, siendo ésta una alternativa a la problemática excisión del tumor.

En 1948, WARD y SPURLING recogen 14 casos tratados con descompresión subtemporal seguida de radioterapia. En dos de ellos, el tratamiento falló, demostrándose luego que eran quistes que obstruían el acueducto. Seis casos eran gliomas malignos y otros seis pacientes estaban vivos y bien entre 6 y 16 años después de la cirugía realizada. Esta serie demostraba, en esa época, unos resultados obviamente superiores a los obtenidos en intentos previos de abordaje directo a los tumores.

Otra alternativa de cirugía indirecta para estas lesiones estaba representada por la ventriculostomía del III ventrículo por punción

de la lámina terminalis, utilizada ya desde 1936 para aliviar la hidrocefalia obstructiva. Sin embargo, la apertura creada en la parte anterior del III ventrículo solía cerrarse espontáneamente, y por ello, esta técnica fue dejando paso a otros procedimientos como la ventriculocisternostomía de TORKILDSEN.

En 1948, TORKILDSEN recoge su experiencia en 8 pacientes en los que el tumor pineal fué indirectamente tratado por medio de una derivación, con un catéter, desde el ventrículo lateral a la cisterna magna. Todos sus pacientes estaban vivos y bien entre 2 y 7 años tras la intervención, a excepción de un paciente muerto, que tenía un meduloblastoma de la región pineal.

Debemos mencionar aquí, brevemente, la evolución de los sistemas de derivación del LCR, generalmente empleados para tratar de paliar la interferencia a la circulación del LCR que pueden provocar los tumores de la región pineal.

En 1896 GARTNER sugiere ya que el método más fisiológico para tratar la hidrocefalia sería derivar el LCR dentro del sistema venoso y linfático de cabeza y cuello.

En 1907 PAYR fué el primero en realizar una anastomosis ventrículo-venosa mediante vena safena o temporal para conectar el ventrículo lateral con el seno sagital y en 1911 publica una corta serie de 8 pacientes tratados con derivación desde el ventrículo lateral a la vena yugular interna.

En 1908, KAUSCH realiza una derivación desde el ventrículo lateral al peritoneo, mediante un tubo de goma.

Alrededor de 1920, DANDY aborda el problema desde diferentes ángulos. En 1918 realiza la extirpación de los plexos coroideos y en 1922 intenta, sin éxito, su cauterización endoscópica. En 1920, para tratar la hidrocefalia por estenosis del acueducto de Silvio, dilata este último y lo recanaliza desde el IV ventrículo. En 1922 introduce la técnica de la ventriculostomía del tercer ventrículo a través de una craneotomía subfrontal con apertura del suelo del III ventrículo,

detrás del tallo hipofisario. Esta última técnica sería modificada por MIXTER, en 1923, quien utiliza un uretroscopio y abre la cisterna interpeduncular mediante una sonda flexible.

Las técnicas de ventriculostomía fueron reactualizadas, como anteriormente hemos señalado, por STOOKEY y SCARFF en 1936, dejando luego paso a los sistemas ideados por TORKILDSEN.

En 1948, INGRAHAM y COLS., tratan la hidrocefalia experimental en perros con una derivación desde el ventrículo lateral a la cava, mediante un tubo de polietileno y en 1949 señalan que para que sea factible la derivación al sistema venoso, debe instalarse en estos sistemas una válvula que permita solo un flujo unidireccional.

En 1952 NULSEN y SPITZ colocan por vez primera una derivación con válvula desde el ventrículo lateral a la yugular interna.

En las últimas décadas estas técnicas derivativas se han ido sustituyendo por nuevos y perfeccionados sistemas, empleándose hoy, casi exclusivamente, las derivaciones de tipo ventriculoatrial o, más frecuentemente, de tipo ventriculoperitoneal. Los principales hitos han sido:

- a) el desarrollo de nuevos materiales con menor incidencia de obstrucción e infección.
- b) el desarrollo de válvulas adecuadas que pueden funcionar a diferentes presiones de apertura.
- c) el desarrollo de válvulas antisifón creadas para impedir la excesiva disminución de la presión intracraneal (Mc CULLOUGH y FOX, 1974; PORTNOY y COLS., 1973).
- d) el desarrollo de catéteres distales que no se acodan, con o sin válvulas de hendidura (RAIMONDI y MATSUMOTO, 1967).
- e) el desarrollo de filtros de millipore que tratan de evitar la diseminación tumoral a través de la derivación (HOFFMAN y COLS., 1976).

Teniendo en cuenta que los tumores de la región pineal cursan frecuentemente con hidrocefalia más o menos aguda, es obvio que la implantación de un sistema de derivación para controlar la hipertensión intracraneal tiene un lugar importante en el tratamiento de estos pacientes.

Para numerosos autores, partidarios del tratamiento conservador, ha sido el único proceder quirúrgico admitido, previo a la radioterapia.

Por otra parte, cuando se plantea la cirugía directa, la colocación de una válvula sigue siendo aconsejada como tratamiento previo al abordaje quirúrgico de la lesión, para facilitar este abordaje, al lograr un cerebro relajado. Otros autores, sin embargo, defienden colocar la derivación solo si tras un intento de extirpación quirúrgica, éste no ha sido capaz de resolver la interferencia en la circulación del LCR.

En cuanto al abordaje quirúrgico directo de los tumores pineales, parece ser que fue PEET, en 1929, quien logró extirpar por vez primera, por vía transcallosa y con éxito, un tumor de la región pineal. Sin embargo, los primeros intentos parecen ser realizados hacia 1910 por HORSLEY, quien publica su experiencia tratando de exponer un tumor de esta zona por vía infratentorial, y recomienda, ante su evidente fracaso, la utilización de una vía supratentorial.

En 1913, RORSCHACH intenta también extirpar un tumor pineal por vía supracerebelosa, y esta misma vía es utilizada también, en el mismo año, por PUSSEP, quien divide el seno lateral derecho y el tentorio para intentar extirpar una masa de la pared posterior del III ventrículo.

El mismo RORSCHACH atribuye a BRUNNER la utilización de 2 diferentes vías para llegar a la región pineal: una vía superior, con sección del cuerpo calloso, y otra vía, transtentorial.

En 1921, DANDY describe detalladamente el abordaje transcalloso a la región pineal, retrayendo el hemisferio derecho. Las venas corticales posteriores a la vena de Rolando se seccionan y se

punciona el ventrículo para aliviar la presión intracraneal. Esta maniobra permite retraer lateralmente la mitad posterior del hemisferio y exponer el cuerpo calloso. Una incisión posterior en éste, permite exponer las venas profundas y el tumor. En este abordaje, las venas profundas aparecen generalmente dorsales y laterales con respecto al tumor, o bien pasan a través de él.

Con esta técnica de abordaje, ya clásica y aún utilizada en la práctica quirúrgica, DANDY tuvo 7 muertes consecutivas en un periodo de 10 años, y otros 3 pacientes sobrevivieron a la intervención. En su serie de 20 casos, la mortalidad recogida con esta técnica fué del 20 %.

El efecto de la sección del cuerpo calloso fué minimizado por DANDY, y aunque en efecto, no parecen derivarse déficits groseros, un estudio detallado permite observar en gran número de pacientes alteraciones de las funciones corticales superiores, muchas veces en forma de alexia sin agrafia.

En 1926 KRAUSE describe el abordaje infratentorial supracerebeloso a la región pineal. Esta técnica tenía la indudable ventaja de poder obviar la confusión diagnóstica entre un tumor pineal y un tumor cerebeloso, lo que generalmente ocurría en esa época, y, además con esta vía, se evitaba por lo general el sistema venoso profundo, casi siempre situado dorsolateral a estos tumores.

En cualquier caso, la mayor dificultad técnica de estos abordajes radica en la preservación del sistema venoso profundo, cuya lesión es la principal causa de morbilidad y de mortalidad. En este sentido, en 1932, HARRIS y CAIRNS señalan que....."la preservación de la vena de Galeno es probablemente esencial para la vida".

La vena de Galeno drena áreas mediales del diencefalo, ganglios basales, mesencefalo, zona medial de los hemisferios y el cuerpo calloso, y su sección produce un infarto venoso fatal en este área.

En 1931 VAN WAGENEN interviene a una paciente con un tumor pineal, que previamente habia sido sometida a una craniectomía descompresiva subtemporal y radioterapia. Tras una craneotomía

parieto-occipital, realiza una corticotomía desde el lóbulo parietal superior al gyrus temporal superior, abordando la región pineal a través de un atrio ventricular dilatado. En ese caso, logró una extirpación parcial del tumor, quedando una porción del tumor adherida a las venas profundas y señaló que el mayor obstáculo de la vía eran las venas tributarias de la vena de Galeno.

En 1932 HARRIS y CAIRNS operan un tumor pineal utilizando la vía supratentorial, tras haber realizado sin éxito una exploración de fosa posterior. Explican entonces que un tumor de la pineal o del vermis superior tienen muchos rasgos comunes y que en ocasiones podría ser útil una descompresión y exploración cerebelosa, que podría aliviar la presión intracraneal.

Sin embargo, es obvio que no todas las descompresiones de fosa posterior tienen un efecto beneficioso, dependiendo, al menos en parte, del tamaño y de la posición de los diferentes tumores con respecto al mesencéfalo. Así, después de una descompresión de fosa posterior, el tumor tiende a desplazarse hacia atrás y en tumores que ya crecían dorsalmente, debajo del tentorio, esto puede aliviar la presión sobre el acueducto de Silvio y estructuras adyacentes. Sin embargo, cuando el tumor se extiende hacia delante, dentro del III ventrículo, la descompresión de fosa posterior puede producir un aumento de la presión del tumor sobre el acueducto y la lámina cuadrigémina.

En 1932, los frecuentes fracasos en el abordaje de las lesiones pineales llevó a CUSHING a señalar que"nunca la exposición de un tumor pineal ha sido lo suficientemente buena como para justificar un intento de extirpación quirúrgica".

En 1950 HORRAX recoge 22 casos tratados en un periodo de 16 años, utilizando en 10 pacientes una modificación de la técnica de DANDY. Entre estos pacientes, solo 2 tuvieron supervivencias largas. Sin embargo, en 6 pacientes, sometidos a craniectomía descompresiva seguida de radioterapia, se obtuvo una supervivencia entre 2 y 17

años. Como consecuencia de esta experiencia, HORRAX recomienda una actitud conservadora, en lugar de intentos de cirugía directa.

En 1954, RINGERTZ y COLS., revisando la serie de 65 casos de OLIVECRONA, recogen que 51 de dichos pacientes tenían una extirpación radical o parcial, con una mortalidad del 58.8 %, utilizando la vía de DANDY, y que solamente 7 pacientes sobrevivieron un periodo entre 5 y 25 años.

En 1960, KUNICKI publica una serie de 8 pacientes, intervenidos por la vía de DANDY, de los que 4 sobrevivieron más de 5 años tras la cirugía.

En el mismo año, CUMMINS y COLS. señalan que el abordaje directo de los tumores de la región pineal, independientemente de que se realice biopsia o extirpación, se asocia a un 34 % de mortalidad perioperatoria. En la experiencia de estos autores, los pacientes tratados con derivación y válvula, presentan una supervivencia del 61 % a los 5 años.

En 1965, SUZUKI e IWABUCHI recogen una serie de 17 casos intervenidos por las vías de DANDY o de VAN WAGENEN, logrando en 15 casos una extirpación considerada como radical o subtotal y con una mortalidad operatoria del 18 %. Sin embargo, tan solo el 35 % de sus pacientes estaban vivos un año después de la cirugía. En el 60 % existieron, además, complicaciones postoperatorias que incluyeron hemiplejias transitorias, convulsiones y alteraciones de conducta.

En 1968, POPPEN y MARINO publican su serie, utilizando la vía de VAN WAGENEN en 7 casos, con un 42.8 % de mortalidad, y la vía de DANDY en un caso que falleció. Mejores resultados obtienen con la vía transtentorial de fosa posterior, probablemente porque utilizando ésta solo se realizaron biopsias o extirpaciones parciales, respetando las estructuras anatómicas de la zona. Con el empleo de derivación y radioterapia, estos autores obtienen largas supervivencias en el 80 % de los casos.

POPPEN y MARINO (1968) describen además una nueva técnica de abordaje, que consiste en una incisión vertical en la región occipital media, seguida de craneotomía en el borde del seno lateral. La duramadre se abre y se refleja hacia abajo respetando el seno. Tras puncionar el ventrículo, se retrae el lóbulo occipital y se expone la incisura tentorial. Por último, se procede a extirpar una cuña del tentorio para lograr una descompresión del tumor.

En 1971 JAMIESON utiliza un abordaje occipital transtentorial en 7 casos sin mortalidad y defiende que en casos que no responden a la radioterapia, se puede realizar un abordaje directo a la lesión, con baja morbilidad, obteniendo un diagnóstico definitivo y muchas veces, logrando la extirpación del tumor.

En el mismo año, STEIN publica una pequeña serie de 6 pacientes utilizando la vía supracerebelosa. Describe el abordaje, que consiste en una craniectomía de fosa posterior, en posición sentada, y abordaje sobre el vermis, sacrificando, si es necesario, las venas puente entre el tentorio y el cerebelo. Una vez abierta la aracnoides de la región cuadrigeminal, se desplaza más posteriormente el lóbulo anterior del cerebelo, haciéndose visible el tumor. A continuación éste se punciona y se aspira, con lo que se hace posible establecer los límites de la lesión y la situación de las estructuras venosas. La resección completa solo estaría indicada en presencia de lesiones encapsuladas, fácilmente disecables del tejido que les rodea. En caso contrario, se debería practicar biopsia y se haría una extirpación intracapsular antes de intentar obtener fragmentos de ésta. En ocasiones sería necesario, ante la imposibilidad de resección, la práctica de una derivación tipo Torkildsen. STEIN señala en su trabajo un único caso de germinoma, que trata además con radioterapia, y un astrocitoma, que sobrevive un año, siendo el resto tumores benignos. No tiene mortalidad quirúrgica y señala una supervivencia del 83.4 % al año de la cirugía.

En 1973, CONWAY recoge su experiencia con 31 tumores situados profundamente y biopsiados por estereotaxia. En 6 casos, la lesión estaba en la región pineal, practicándose la biopsia sin ningún tipo

de complicaciones. En la misma línea está el trabajo de SUGITA (1975) quien realiza biopsia estereotáxica en 10 casos de tumor pineal, sin complicaciones.

En 1974, LAZAR y CLARK utilizan la vía occipital transtentorial de POPPEN para abordar la región de la vena de Galeno, señalando que este abordaje ofrece indudables ventajas y permite una fácil resección de gran número de lesiones.

En 1976, OBRADOR y COLS. hacen una revisión de 200 casos de la literatura de tumores de la región pineal, aportando 56 nuevos casos. El 35 % de los pacientes tratados con procedimientos paliativos y radioterapia estaban vivos entre 2 y 20 años después del tratamiento, siendo la supervivencia total del 62 %. Señalan que la mayor parte de los tumores de la región pineal son de consistencia blanda y pueden ser fácilmente aspirados; los teratomas son duros y deben ser enucleados tras un vaciamiento intracapsular; los meningiomas, epidermoides y quistes son fácilmente reconocibles y suele ser posible su extirpación completa. En cuanto a las distintas vías utilizadas, en 24 casos con abordaje supracerebeloso, transtentorial o transventricular, no hubo mortalidad. Sin embargo, la mortalidad fue del 25 % en 16 pacientes operados por la vía transcallosa. Describen igualmente, que la vía supracerebelosa parece la más adecuada para tumores de localización posterior que se proyectan hacia la fosa posterior. Sin embargo, en el caso de tumores más anteriores, que se extienden hacia la parte posterior del III ventrículo, la vía transcallosa podría ser preferible. Los autores recomiendan aliviar la presión intracraneal por medio de un sistema de derivación y aplicar radioterapia para conocer si el tumor responde a la misma, ya que más de 2/3 partes de los tumores de la zona serían radiosensibles, logrando la radioterapia supervivencias entre 5 y 30 años. En el caso de que el tumor no responda a la radioterapia (la constatación en esa época se hacía por ventriculografía) se debería realizar un abordaje quirúrgico directo, conociendo que la vía de BRUNNER-DANDY ofrece una mortalidad del 45 %, la de VAN WAGENEN el 40 %, la de POPPEN el 27 % y la de KRAUSE-STEIN, el 14 %.

Una nueva e importante serie es publicada en 1976 por SANO. En ella se incluyen 47 casos, de los cuales 29 fueron intervenidos, sin mortalidad, utilizando una vía parieto-occipital, con sección del tentorio. De ellos 23 eran considerados como pinealomas (germinomas), 4 eran teratomas y 2 eran quistes epidermoides.

En 1978, JENKIN y COLS publican una serie de 10 pacientes, 4 de los cuales fueron sometidos a exploración y biopsia, 2 a extirpación parcial y 4 a extirpación subtotal. Todos ellos eran germinomas y estaban vivos entre 2 y 10 años tras la cirugía. En el 40 % de los casos se objetivó siembra meníngea en el curso evolutivo del tumor.

En el mismo año, CAMINS y SCHLESINGER recogen una casuística de 126 tumores de la región pineal y aconsejan el tratamiento con radioterapia sin verificación histológica, cuando los tumores están claramente en la pared posterior del III ventrículo.

En 1979, WARA y COLS. evalúan una serie de 118 casos operados. Solo en el 12.28 % los tumores eran de origen parenquimatoso pineal. La supervivencia en el grupo de germinomas fue del 72 %, similar a la del grupo tratado sin diagnóstico histológico.

En 1980, CHAPMAN y LINGGOOD aportan una nueva serie de 22 tumores, de los cuales 11 fueron abordados quirúrgicamente, y señalan que la respuesta a la radioterapia y la citología del LCR son insuficientes para determinar un tratamiento óptimo y que las intervenciones directas al tumor, si no están asociadas a importante morbilidad y mortalidad, son el manejo inicial de elección, por cuanto permiten obtener un diagnóstico histológico determinante del tratamiento a seguir en cada caso. En 8 pacientes de la serie se realizó un abordaje directo y en otros 3 casos el abordaje se hizo tras fallo de la radioterapia. En 4 casos se hizo simple biopsia, en 3 se realizó una extirpación subtotal y en 1 caso se logró una exéresis radical. No hubo mortalidad y los pinealoblastomas, tumores del seno endodermal y germinomas recibieron además radioterapia. Entre los 12 casos tratados con radioterapia, con o sin derivación, hubo 3 muertes, 2 correspondientes a pinealoblastomas y a un tumor del

seno endodermal. Estos casos fallecieron en un intervalo entre 7 y 27 meses, a pesar de una dramática reducción obtenida con la radioterapia. Un aspecto importante de esta serie sería la llamada de atención respecto a que la respuesta a la radioterapia y la eventual reducción de masa tumoral, objetivada tras ella en la TAC, no pueden ser considerados como criterios fiables de curación. En la experiencia de estos mismos autores, la citología del LCR tampoco ofrece altos índices de fiabilidad diagnóstica, ya que solo es positiva alrededor del 30 % de los casos con diseminación meníngea.

En 1981, CHANG y COLS., publican una serie de 27 casos, defendiendo la necesidad de contar con un diagnóstico histológico previo a cualquier actuación terapéutica y discutiendo las posibles ventajas e inconvenientes de la biopsia estereotáxica (CONWAY, 1973; PECKER y COLS., 1979; SUGITA, 1975).

En el mismo año, VENTUREYRA y WOOD y COLS., publican nuevas series en las que se defiende la conveniencia de un abordaje directo a estas lesiones, ante la baja mortalidad y morbilidad obtenidas. Estos últimos autores señalan que el seguimiento evolutivo de las lesiones pineales mediante la TAC es un método útil, pero sujeto a errores y que muchos tumores pueden ser fácilmente extirpados a pesar de su aspecto invasivo en la TAC.

También en 1981, SANO y MATSUTANI, en su serie de 32 tumores de la región pineal, encuentran que los germinomas tratados con cirugía radical y radioterapia tienen un 93.5 % de supervivencia al año, 64.7 % a los 5 años y 60 % a los 10 años. Si se consideran los menores de 15 años, estos porcentajes son respectivamente del 90.5 %, 81.4 %, y 81.4 %, mientras que si se consideran los mayores de esta edad, los porcentajes respectivos son del 94.9 %, 54.8 % y 48 %. En la serie de estos autores no hay mortalidad quirúrgica y defienden que la reducción del tamaño tumoral, por cirugía directa, aún en tumores claramente radiosensibles, influye favorablemente en el pronóstico. A favor de esto iría el hecho de la supervivencia a los 10 años del germinoma supraselar (92.3 %), localización en que es

más facil una exéresis radical, en comparación con la supervivencia, también a los 10 años del germinoma pineal (60 %).

En 1983 JOOMA y KENDALL publican 21 casos intervenidos sin mortalidad. El abordaje más frecuentemente utilizado fue el occipital supratentorial, pero cuando el tumor se extendía infratentorialmente, se utilizó la via supracerebelosa. En su grupo de pacientes operados no observan metástasis subaracnoideas, pero sí en los casos tratados con derivación y radioterapia. Señalan también que la mayoría de los germinomas pueden ser reconocidos por datos clínicos y radiológicos, siendo válido en ellos una prueba de radioterapia con 1.000 rads, seguida de control de TAC y de determinación de HGC si ésta fue positiva inicialmente. Tras esta "biopsia biológica" (ISAMAT, 1979), si la respuesta a la radioterapia no es concluyente, se continúa una semana más antes de una nueva valoración de TAC. Si el tumor no responde a 3.000 rads estaría indicado el tratamiento quirúrgico. En cuanto a los teratomas y tumores pineales parenquimatosos, estos autores señalan la conveniencia de cirugía, por cuanto que la respuesta a la radioterapia, a pesar de ser variable, es por lo general poco satisfactoria.

En 1984 NEUWELT publica su serie con 29 pacientes operados, utilizando, la mayor parte de las veces, la via occipital transtentorial. No refiere mortalidad y la supervivencia global de sus casos, a los 12 años es del 77 %. En su experiencia, el 61 % de los tumores fueron malignos, en contraste con las cifras de SCHMIDEK (1977) que da una incidencia mayor de lesiones malignas (85-90 %). Según NEUWELT, la radiación empírica de una lesión benigna no solo presenta el riesgo de una lesión innecesaria del Sistema Nervioso, sino que además aumenta las adherencias en torno a la lesión dificultando una cirugía posterior. Por otra parte, señala que la cirugía no aumenta el riesgo de diseminación tumoral y que los resultados con cirugía y radioterapia o quimioterapia son obviamente mejores que los obtenidos con solo radioterapia. No utiliza radiación profiláctica del canal raquideo y llama la atención el hecho de que en su serie, al igual que en la de CAMINS y SCHLESINGER (1978) los tumores del

parenquima pineal son más frecuentes que los germinomas. Por último, defiende que los datos hoy día aportados por la TAC no permiten en absoluto establecer criterios de benignidad o de malignidad en los tumores de la región pineal.

I.6.b. BIOPSIA ESTEREOTAXICA

Considerada más bien como un método de diagnóstico que como una forma de tratamiento, es incluida en este apartado ante su evidente carácter quirúrgico.

La biopsia estereotáxica para obtener el diagnóstico de las lesiones de la región pineal, se ha usado preferentemente en Europa, como alternativa a la cirugía o a la radioterapia a ciegas.

La cirugía estereotáxica se basa en que el cerebro mantiene una posición invariable dentro de un compartimento rígido. Estructuras anatómicas normales o lesiones patológicas pueden ser definidas espacialmente mediante coordenadas (x,y,z) con respecto a un sistema de coordenadas fijadas al craneo. Con el punto diana definido por dichas coordenadas en el volumen cerebral, puede dirigirse hacia él una pinza o aguja de biopsia sin necesidad de visualización directa.

En 1947 SPIEGEL y COLS., fueron los primeros en usar un instrumento de estereotaxia que describieron como "estereoencefalotomo", para procedimientos ablativos en cirugía funcional.

En 1973 CONWAY realiza biopsias estereotáxicas en 31 tumores cerebrales, de los cuales 5 eran pinealomas, con buen resultado.

En cualquier caso, el desarrollo de la TAC ha significado un hito en la historia de la cirugía estereotáxica. Antes de esta técnica diagnóstica, la localización de un punto diana dependía de la identificación de puntos guía, óseos o intracerebrales, obtenidos por ventriculografía, y su correlación con un atlas de estereotaxia realizado en cerebros normales. En el caso de las neoplasias, su localización precisa debía

hacerse mediante arteriografía, ventriculografía, o incluso medidas de impedancia del tejido cerebral, al perderse las referencias anatómicas normales. Hoy día, sin embargo, la localización precisa de los diferentes tumores mediante la TAC, permite obtener unas referencias que, llevadas a las placas radiológicas del craneo, nos darán unas coordenadas precisas. El problema se simplifica si se dispone de un sistema de estereotaxia compatible con la TAC.

En el caso específico de los tumores de la región pineal, es conveniente la realización previa de una angiografía del sistema carotídeo y vertebrobasilar, al objeto de conocer con exactitud la localización y posible desplazamiento del sistema venoso profundo, y eventualmente para descartar lesiones de naturaleza vascular.

I.6.c. TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA.

En 1968, POPPEN y MARINO publican que, en los tumores de la región pineal, el tratamiento conservador con derivación ventrículoatrial, seguida de radioterapia, es el que les ha dado mayor supervivencia y menos déficits neurológicos residuales, señalando que, según su experiencia, el abordaje quirúrgico de la pineal, aun con el propósito de obtener una simple biopsia, entraña tal riesgo que no está justificado.

Ante estas consideraciones, es lógico comprender que antes de las técnicas de derivación, tan solo se utilizaran las craniectomías subtemporales descompresivas y la radioterapia para el tratamiento de estas lesiones.

Todavía en 1973, DE GIROLAMI y SCHMIDEK recogen en su serie una mortalidad del 33 % para los procedimientos biópsicos, del 60 % para los intentos de extirpación parcial y del 50 % para la simple exploración de la fosa posterior. Según estos autores, y siguiendo a BRADFIELD y PEREZ (1972), más del 70 % de los tumores de la parte posterior del III ventrículo son radiosensibles y pueden responder en un periodo de 3 a 6 meses a la radioterapia, combinada si es

necesario con un sistema de derivación. Este procedimiento de derivación más radioterapia, tendría un 8 % de mortalidad y permite una supervivencia media de 4 años. Según este planteamiento, la cirugía debería quedar reducida a aquellos casos en los cuales se sospeche una lesión relativamente benigna y no tratable con radioterapia.

Si se analizan las series de tumores de la región pineal, se puede apreciar que en la mayor parte de ellas la incidencia de tumores benignos es relativamente baja y representa alrededor del 20 % de los casos (SUZUKI e IWABUCHI, 1965), por lo que parece justificada la radioterapia de prueba en estos tumores, ya que el riesgo de lesión por radiación es mínimo, en comparación con el riesgo de someter a cirugía a todos los pacientes con una lesión en la parte posterior del III ventrículo.

Para LINDGREN (1958) podría ser válida la administración de 5.000 rads en cuatro semanas, dosis en general bien tolerada, salvo casos particulares.

En 1969 BLOOM y COLS. revisan 82 casos de meduloblastoma tratados con dosis de radioterapia entre 4.000 y 5.000 rads, y concluyen que solo en tres niños hubo serias complicaciones atribuibles a la radioterapia, por no haberse completado aún en ellos la mielinización del Sistema Nervioso.

En 1976 MINCER y COLS. recogen 10 casos de tumores de la región pineal tratados con radioterapia sin confirmación histológica, obteniendo un 100 % de supervivencia al año, 70 % a los 5 años y 40 % a los 10 años. En uno de los pacientes fallecidos, la necropsia reveló un meduloepitelioma. Otro caso fue intervenido, tras el fracaso de la radioterapia, apreciándose un teratoma quístico. Estos mismos autores discuten que la mayoría de los tumores pueden ser tratados con campos muy pequeños, pero estos no cubren la posibilidad de siembra en el sistema ventricular, por otra parte frecuente en germinomas y pinealoblastomas, por lo que creen que

debe ser tratada no solo la región pineal, sino también todo el parénquima nervioso.

En 1976, PERTUISET y COLS. publican una serie de 11 tumores de la región pineal tratados con radioterapia. En los 2 casos revisados por neumoencefalografía, un año después, se apreció desaparición del tumor, por lo que defienden la radioterapia como tratamiento inicial de estas lesiones.

En 1976, SANO revisa 19 pacientes tratados en el curso de 25 años por un diagnóstico de tumor pineal o germinoma supraselar. A todos se les administró entre 4.500 y 5.000 rads, sin irradiación espinal. El 94.7 % estaba vivo al año. A los 5 años la supervivencia era del 47.3 % y a los 10 años del 26.3 %. Este mismo autor se basa en la incidencia relativamente baja de metástasis espinales, estimada por lo general entre el 8 y el 10 % (DAYAN y COLS., 1966; MAIER y DEJONG, 1967; MINCER y COLS., 1976; LIN y COLS., 1978) para establecer que la morbilidad de la radiación espinal no justifica este proceder como medida profiláctica, aunque sí recomienda, en cambio, la radiación profiláctica del sistema ventricular, con dosis de 4.500-5.000 rads. No obstante, se recomienda la radiación del raquis cuando exista citología positiva en LCR, aun en ausencia de sintomatología clínica. En este sentido, cabe señalar que ya en 1972 BRADFIELD y PEREZ consideran que los excelentes resultados obtenidos con derivación y radioterapia hacen innecesaria, la mayor parte de las veces, la radiación del raquis, excepto en aquellos pacientes con tumores invasivos.

En 1978 SUNG y COLS estudian 61 pacientes con tumores de la región pineal tratados con derivación antes de la radioterapia, con un 79 % de supervivencia al año, 65 % a los 5 años y 59 % a los 10 años. El 80 % de las recurrencias, que suponen el 26.22 % de todos los casos tratados, aparecieron en el campo sometido a radiación, tal vez por la aplicación de bajas dosis (3.800-4.500 rads). Según estos mismos autores, en su experiencia, el 10 % de los tumores de la región pineal metastatizan al espacio subaracnoideo espinal o intracraneal en un periodo variable entre 6 meses y 5 años tras el diagnóstico. Cuando

los pacientes presentan diabetes insípida, la siembra en espacio subaracnoideo se da en el 63 % de los casos, y en el grupo de pacientes con metástasis espinales, casi el 50 % sobrevivió dos años tras la radioterapia o la laminectomía seguida de radioterapia.

En cuanto al grado de radiosensibilidad de los tumores de la zona pineal, éste ha sido estudiado por diversos autores, utilizando dosis entre 4.500-5.000 rads (COLE, 1971; HORRAX, 1949; WARA y COLS, 1977).

En 1978 SUNG y COLS. señalan que un 47 % de sus pacientes tratados con 3.800-4.500 rads mostraron recidiva, mientras que solo lo hicieron el 10 % de los tratados con dosis entre 5.000-5.500 rads. En base a estos datos, los autores defienden la utilización de dosis de 5.000 rads en 5 semanas, o de 5.500 rads en 6 semanas.

En 1958, LINDGREN admite como dosis tolerable de radiación, la de 5.000 rads en 4 semanas.

SUNG y COLS (1978) teniendo en cuenta la radiosensibilidad del Sistema Nervioso en la infancia y los efectos de la radiación sobre el eje hipotálamo-hipofisario, recomiendan que no se administre a éstos una dosis superior a 5.000 rads en 5 semanas.

Por otra parte, es conocido que entre los tumores de la región pineal, la mayor incidencia de siembras subaracnoideas la proporcionan los germinomas, seguidos de los pinealoblastomas. Estudios de COLE (1971), DAYAN y COLS.(1966), SUNG (1978), etc., señalan que los germinomas crecen lentamente y se extienden a tejidos contiguos y al espacio subaracnoideo, siguiendo las vías del LCR. En base a estos datos parece justificada la radiación a todo el neuroeje en todos los casos de germinoma con diagnóstico firmemente establecido. Sin embargo, autores como CAMINS y SCHLESINGER (1978) prefieren radiar raquis solo cuando existe citología positiva en LCR.

En cualquier caso, la radiosensibilidad de los germinomas a la radioterapia es la base de la llamada "biopsia biológica" en estos tumores, ya anteriormente comentada. Generalmente, cuando un

supuesto germinoma es radiado, se suele hacer un control evolutivo de TAC cada 500 rads, y el tumor generalmente desaparece con una dosis que oscila entre 2.000-2.500 rads.

Esta experiencia es recogida por numerosos autores, entre ellos HANDA y YAMASHITA (1981), quienes señalan que la supervivencia de los germinomas tratados con radioterapia es del 73 % a los 5 años y del 60 % a los 10 años, mientras que los no tratados con radioterapia ofrecen unas cifras de supervivencia del 9 y del 5 % respectivamente.

En base a estas apreciaciones, HANDA y YAMASHITA dan unas pautas de tratamiento de los tumores de la región pineal, que pueden ser resumidas del siguiente modo:

- En caso de hipertensión intracraneal, derivación ventrículooperitoneal como primera medida.
- Intento de diagnóstico diferencial, mediante TAC, angiografía, citología de LCR, Búsqueda de marcadores en suero y LCR.
- Si se sospecha en firme un germinoma, se debe dar un ciclo de radioterapia al neuroeje.
- Si se sospecha un germinoma, pero no puede descartarse otro tipo de tumor, se darán 2.000 rads y se hará control de TAC. Si no hay disminución tumoral, es imposible que se trate de un germinoma y debe considerarse la extirpación quirúrgica.

Aunque en la serie de estos autores, la incidencia de siembra en espacio aracnoideo raquideo es solo del 7 %, aplican radioterapia a todo el neuroeje, para prevenir la siembra de los germinomas.

En 1983, JOOMA y KENDALL señalan que los germinomas pueden ser reconocidos clínica y radiológicamente y con este diagnóstico de presunción los pacientes deben recibir radioterapia (1.000 rads para estos autores) y observar el efecto mediante TAC. Una respuesta precoz a la radioterapia equivale a una biopsia del tumor, mientras que si la respuesta no es satisfactoria, debe continuarse con

otra semana de tratamiento, antes de reconsiderar el diagnóstico. Si el tumor no responde a 3.000 rads, se establece la relativa radiorresistencia del tumor y se plantea la cirugía.

En general, los tumores parenquimatosos pineales y los teratomas muestran una respuesta no satisfactoria a la radioterapia y deben ser abordados quirúrgicamente.

Por último, debe ser tenido en cuenta que, a veces, a pesar de responder a la radioterapia un tumor de la región pineal, como puede ser un germinoma en su ejemplo más típico, éste puede permanecer activo, incluso aunque no se aprecie en la TAC, y sembrar en el espacio subaracnoideo.

I.6.d. TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO.

La quimioterapia se fundamenta en el empleo de drogas, generalmente conocidas como citostáticos, que son capaces de destruir un porcentaje fijo de células en fase de división.

La quimioterapia nació de forma casual, al observarse la actividad antitumoral de los gases bélicos derivados de las mostazas nitrogenadas.

En un tumor pueden observarse tres compartimentos cinéticos: 1) de células en multiplicación. 2) de células que no se están dividiendo, pero que tienen la capacidad para dividirse. 3) células que han perdido la capacidad de multiplicación.

La vulnerabilidad de un tumor a la quimioterapia está influenciada por la cantidad de células que se encuentran en proceso de mitosis. La proporción de células en división activa se denomina fracción de crecimiento.

La quimioterapia actúa interfiriendo sobre el DNA celular, siendo durante la división celular cuando más vulnerable es la célula tumoral, ya que expone su contenido genético.

El proceso de multiplicación celular sigue unas fases que se conocen como "ciclo celular". Una vez que la célula se ha dividido entra en un proceso de síntesis de RNA, de duración variable, conocido como fase G1. En un momento dado, y por influencias poco conocidas, entra en fase S1, o de síntesis de DNA. Posteriormente se inicia la fase G2, previa a la mitosis (fase M). Desde G1 a M, la célula mantiene la capacidad de síntesis de RNA y de proteínas.

Por otra parte, existe una población celular que no está en ciclo de división, y se dice que estas células se encuentran en fase G0. Las células en fase G0 pueden sin embargo, en un momento dado, entrar en ciclo de división.

La fracción de crecimiento del tumor (células en fases de división) es sensible a la quimioterapia. Sin embargo, la población G0 es poco sensible, fundamentalmente por no encontrarse fabricando DNA.

Cuanto mayor es un tumor, mayor es la población G0. Los tumores pequeños tienen una fracción de crecimiento muy alta y su tamaño aumenta logarítmicamente con el tiempo.

Cuando una masa tumoral crece, el ritmo de multiplicación se va enlenteciendo, hasta llegar a una situación de estabilidad y de crecimiento mínimo, con la mayor parte de sus células en fase G0.

Un tumor de 1 cm de diámetro, o 1 gramo de peso, contiene 10^9 células y la fracción de crecimiento es del 10 %, mientras que en un glioma de 100 g de peso, la fracción de crecimiento se sitúa en torno al 37 %.

Según esto, la quimioterapia será más eficaz en tumores pequeños, tanto más cuanto menos células tumorales haya y tras la reducción quirúrgica de la masa tumoral. Sin embargo, según otros autores, la eficacia de la quimioterapia no tiene relación con la masa tumoral, ya que la mayor sensibilidad se da en tumores de tamaño intermedio y depende del índice de crecimiento. Este índice de crecimiento es bajo en tumores pequeños y grandes y aumenta en tumores de tamaño intermedio, cuando alcanzan el 37 % de su tamaño final.

A pesar de que la eficacia de la quimioterapia depende del tamaño del tumor y de su fracción de crecimiento o índice de crecimiento, el volumen de la masa tumoral y su vascularización, también influye en la facilidad con que la droga llega a las células tumorales. En tumores pequeños, la mayor irrigación permite que los citostáticos se pongan en contacto con las células tumorales, mientras que en tumores mayores, esto es más difícil, por la deficiente vascularización de la masa tumoral.

Desde el punto de vista del mecanismo de acción, los citostáticos pueden encuadrarse en 4 grandes grupos:

- I.- Ciclo y fase específicos.
- II.- Ciclo-específicos.
- III.- No ciclo-específicos.
- IV.- Miscelánea.

En el **primer grupo** (ciclo y fase-específicos) se incluyen:

A) ANTIMETABOLITOS

- Antagonistas del fólico
Metotrexate (actúa en fase S)
- Antagonistas de las purinas
6-Mercapto-purina (actúa en fase S)
6-Tioguanina (actúa en fase S)
- Antagonistas de las pirimidinas
Citosin-arabinósido (actúa en fase S)
5-Fluor-uracilo (actúa en fase S y resto del ciclo)

B) ALCALOIDES DE LA VINCA ROSACEA

- Vincristina (actúa en fase M)
- Vinblastina (actúa en fase M)

C) EPIPODOFILOXINAS

- VP 16 (actúa en fase G2 previa a M)
- VM 26

En el **segundo grupo**, de los cicloespecíficos se incluyen:

A) AGENTES ALQUILANTES

- Mostaza nitrogenada
- Ciclofosfamida
- Ifosfamida
- Busulfan
- Clorambucil

B) ANTIBIOTICOS

- Antraciclinas
- Doxorubicinas
- Daunoblastina
- 4-Epidoxorubicina
- Actinomicina D
- Bleomicina

C) OTROS

- DTIC
- Cisplatino
- Carboplatino

En el tercer grupo (no ciclo-específicos), tenemos:

A) NITROSOUREAS

- BCNU
- CCNU
- MeCCNU

En el cuarto grupo (miscelánea), tenemos:

- Hidroxiureas
- L-asparaginasa
- Procarbacin.

Los **antimetabolitos** son compuestos estructuralmente análogos a determinados metabolitos, necesarios para el crecimiento y el metabolismo celular. Su administración inhibe determinadas enzimas necesarias para el crecimiento celular, y origina determinados productos metabólicos anómalos. Ciertos compuestos se incorporan como bases anómalas dentro del DNA, formando así un DNA funcionalmente anómalo, y otros interfieren de entrada en la formación de compuestos esenciales del DNA.

Los **alcaloides de la Vinca rosacea** se unen a proteínas contráctiles, necesarias para la formación del huso de división, impidiendo que la célula se divida. Interfieren con la formación de los microtúbulos.

Las **epipodofiloxinas** son extractos alcohólicos del *Podophyllum peltatum* y actúan de forma similar a los alcaloides de la vinca, parando la división celular en la metafase.

Los **antibióticos antitumorales** son producidos por hongos, forman complejos estables con el DNA e inhiben su replicación, así como la transcripción del RNA.

Los **agentes alquilantes** actúan formando iones de carbono electrofílico, que "alquilan" grupos nucleofílicos, como el nitrógeno de la guanina del DNA. También actúan sobre los fosfatos y grupos aminas, provocando lesiones múltiples en fases de división o reposo.

Las **nitrosoureas** pueden tener acciones alquilantes y otros efectos para inhibir la síntesis de ácidos nucleicos.

La **hidroxiurea**, por su parte, inhibe la síntesis del DNA.

La **procarbacia** provoca lesiones en el DNA, secundarias a la formación de peroxidasas.

El **cisplatino**, por último, inhibe la síntesis de DNA.

Los citostáticos actúan sobre las células en periodo de división, sean tumorales o no, y esto condiciona en parte sus efectos secundarios. La toxicidad puede ser inmediata, precoz y tardía.

Entre la toxicidad inmediata se incluyen las náuseas y vómitos, frecuentes, por ejemplo, con el cisplatino y las mostazas nitrogenadas. Igualmente, puede ocurrir un síndrome de lisis tumoral aguda, que condiciona liberación de iones intracelulares y fracaso renal agudo secundario. Puede existir una reacción anafiláctica, relativamente frecuente con la vinblastina, etc.

Entre las complicaciones precoces están los cuadros de mielosupresión (neutropenia, anemia, trombopenia), mucositis, alopecia, diarrea (frecuente con el 5-fluoruracilo), etc.

Las complicaciones tardías pueden ser cardíacas (frecuentes con antraciclinas), pulmonares (frecuentes con la bleomicina y el busulfán), renales (en tratamientos con cisplatino), hepáticas (frecuentes con el metotrexate y 6-mercaptopurina), neurológicas (neuropatías periféricas, frecuentes con los derivados de la vinca), etc.

A efectos prácticos de administración, hemos de señalar que la tolerancia a la quimioterapia es mayor cuando el número de células

tumorales es bajo, no hay alteraciones hepáticas o de médula ósea y el estado general es bueno.

Hemos de recordar igualmente que la quimioterapia es potencialmente inmunosupresora y que la terapia intermitente con altas dosis, con agentes ciclo-específicos o ciclo-inespecíficos, produce mayor beneficio terapeutico con menor toxicidad.

Además, hay que tener presente que el huesped puede tolerar mejor la administración de forma intermitente, porque permite que los tejidos normales se reparen. Con altas dosis, se puede destruir un mayor número de células tumorales. La administración de varias drogas puede ser más eficaz que la de una sola y así, se suele combinar la administración de varias drogas que actuen sincrónicamente en el tumor, por ejemplo, logrando la detención en metafase (derivados de la vinca) y al mismo tiempo, administrando un agente fase-específico. De esta forma, los efectos antitumorales pueden ser aditivos, con distintos mecanismos de acción y sin adición de toxicidad. En cualquier caso, hay que tener presente que los efectos graves de toxicidad producidos cuando se administran varias drogas, se recuperan peor que cuando estos mismos efectos se producen por un agente único.

En cuanto a la aplicación práctica de los agentes quimioterápicos a los tumores cerebrales, especialmente a los gliomas, hemos de tener en cuenta que estas neoplasias reúnen una serie de circunstancias que les hacen peculiares. Su naturaleza infiltrante dificulta la estimación adecuada de la masa tumoral, la cual incluye proporciones imprevisibles de células tumorales viables, células tumorales no viables, zonas necróticas, células no neoplásicas, vasos, sangre extravasada y un acúmulo variable de fluido extracelular.

A diferencia de los capilares sanos, los capilares anómalos de los tumores permiten el paso de grandes moléculas hidrosolubles e ionizadas, así como de proteínas plasmáticas, hacia el compartimento extravascular extracelular.

La necrosis tumoral implica un fallo del sistema vascular para aportar nutrientes esenciales, siendo el más crítico el O_2 . Implica la muerte celular por hipoxia y puede deberse a fallo de la neoformación vascular, oclusión de vasos neoplásicos o shunts. En su entorno hay células hipóxicas que no proliferan y son inmunes a los citostáticos.

El tiempo de un ciclo celular es de dos o tres días, de los cuales entre 7 y 10 horas corresponden a la fase S o de síntesis de DNA.

Si existe una fracción de crecimiento del 30 %, 1/3 de las células están proliferando, y el resto están en fase G0, por condiciones sub-óptimas del medio, hipoxia y mala nutrición.

En general, los gliomas crecen más lentamente de lo que sería previsible, porque la cifra de fracción de crecimiento del 30 % sería de células sin cambios necróticos y reproducción uniforme, mientras que en la totalidad de la masa tumoral, la fracción de crecimiento sería del 15 %. Además, el glioblastoma tiene un alto índice de pérdida celular. Cuando se usan citostáticos ciclo-específicos, que generalmente afectan a la fase S, solo se afectarían entre el 5 y el 10 % de las células del tumor, que son las que generalmente se encuentran en dicha fase. Si se administran en infusión continua, durante los tres días del ciclo, se afectarían el 30 %, lo que representa el 10 % de la masa tumoral.

Sin embargo, la masa del tumor puede no afectarse, porque no se eliminan células muertas, y porque células en fase G0 entren en fase de división. Por eso, los agentes cicloespecíficos tienen escaso valor como drogas aisladas contra gliomas y solo suelen usarse cuando se reduce previamente la masa tumoral o asociados a agentes no cicloespecíficos, que retrasen la repoblación por células supervivientes.

Pocos citostáticos poseen características farmacológicas que les hagan efectivos en la quimioterapia de los tumores cerebrales. Los capilares normales cerebrales no permiten el paso de moléculas hidrofílicas, no ionizadas, de radio mayor de 0.5 a 0.7 nm, lo que

incluye a la mayoría de las drogas hidrofílicas de peso molecular mayor de 180.

Dentro de ciertos límites de lipofilia y de tamaño molecular, el transporte desde la sangre al cerebro es rápido y prácticamente solo limitado por el flujo sanguíneo y el tamaño molecular.

En algunos casos, la extrema liposolubilidad reduce la hidrosolubilidad en plasma y restringe el paso transcapilar.

A pH fisiológico, muchas moléculas forman ácidos o bases débiles que no llegan a los capilares cerebrales por su ionización, ya que la cantidad de droga que llega a las células depende de su fracción no ionizada. El metotrexate, por ejemplo, se ioniza en un 97 % y solo la fracción no ionizada difunde a través de los capilares normales y de la membrana de las células tumorales.

Los capilares de los gliomas malignos presentan uniones endoteliales anómalas, poros y otras alteraciones propias de vasos neoformados y tumorales, lo que condiciona el paso, a su nivel, de moléculas con peso superior a 100.000 daltons. Consecuentemente, no deberían ser una barrera para la difusión de drogas, pero esta difusión no es regular, ya que las citadas anomalías no están presentes en la totalidad de los capilares del tumor. En la zona cerebral adyacente al tumor, el cambio transcapilar de moléculas es del 53 % respecto de las regiones del cerebro sano con especial limitación para el paso de drogas hidrosolubles. Una vez alcanzado el espacio extracelular, y la zona de edema peritumoral, la droga debe penetrar en las células tumorales. En el LCR difunde por gradientes de concentración y la disminución paulatina en la zona tumoral se trata de evitar manteniendo niveles plasmáticos por infusión constante o bien por administración intraventricular o intratecal.

En el caso más concreto de los tumores de la región pineal, la experiencia acumulada es escasa, excepto para determinados tipos de tumor. En 1977, DE TRIBOLET y BARRELET describieron un paciente con un tumor de la región pineal y diseminación meníngea,

que fue tratado con cierto éxito por medio de daunorubicina, vincristina y bleomicina.

Ya en 1973, BORDEN y COLS., documentaron la regresión de metástasis pulmonares de germinomas pineales, tras la administración de clorambucil, metotrexate y actinomicina D.

La experiencia previa de que los tumores testiculares tipo seminoma muestran un 82 % de respuesta con una combinación de bleomicina, vinblastina y cisplatino (EINHORN y DONOHUE, (1977), unido a la similitud histológica entre estos tumores y los germinomas pineales, llevó, a finales de los años 70, a la utilización de estos agentes quimioterápicos en el tratamiento de estos últimos tumores. La eficacia de este tratamiento ha planteado a muchos autores sus ventajas, sobre todo en niños, frente a la eventual radiación del neuroeje.

Generalmente la vinblastina se administra a la dosis de 6 mg/m², el cisplatino a la dosis de 100 mg/m² y la bleomicina, en dosis de 30 mg. Las drogas se administran en 3 ciclos, separados 3 semanas entre sí. En cada ciclo, la vinblastina se da en los dos primeros días, el cisplatino el primer día y la bleomicina se da los días 2 al 6, en infusión continua durante 24 horas (pauta de EINHORN y COLS.).

En cualquier caso, hoy parece establecida la respuesta de los tumores germinales de la región pineal a la combinación de bleomicina, vinblastina y cisplatino (NEUWELT y FRENKEL, 1984). El riesgo de toxicidad pulmonar (fibrosis pulmonares) secundaria al empleo de la bleomicina ha llevado al ensayo de otras combinaciones alternativas, como pueden ser cisplatino y VP-16, al parecer con buenos resultados, según los datos acumulados hasta el momento actual.

En resumen, los tumores germinales de la región pineal pueden beneficiarse de un tratamiento con quimioterapia. Es posible que un factor importante en estas respuestas sea la ausencia de barrera hematoencefálica en esta región, lo que permitiría una buena difusión de las diferentes drogas utilizadas.

En estos momentos, en el Japón se está realizando un estudio cooperativo para evaluar la eficacia real de la quimioterapia de los tumores pineales, que permitirá obtener conclusiones de gran valor, teniendo en cuenta la alta incidencia de tumores pineales en ese entorno geográfico.

Otras pautas de quimioterapia han sido recientemente utilizadas en recidivas de tumores germinales de la región pineal. Cabe destacar entre ellas, la asociación de ciclofosfamida, vinblastina, bleomicina, actinomicina D y cisplatino (NEUWELT y FRENKEL, 1984). No obstante, datos presentados en 1984 por ALLEN y COLS., al Congreso de la American Association for Clinical Oncology, demuestran que análogos índices de respuesta son obtenidos con la utilización solo de ciclofosfamida (80 mg/Kg), o solo de cisplatino (120 mg/m²).

II. OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

- 1.- Realizar una revisión bibliográfica de los tumores de la región pineal, de sus características anatomoclínicas y de sus posibilidades terapéuticas.
- 2.- Establecer la incidencia y frecuencia relativa de estos tumores en nuestro entorno geográfico.
- 3.- Establecer las características diagnósticas de los diferentes tumores de la región pineal, en base a sus peculiaridades clínicas y a los métodos de diagnóstico por imagen, hoy día disponibles.
- 4.- Establecer el pronóstico actual de los diferentes tumores de la región pineal, en base a las modalidades terapéuticas a nuestro alcance.
- 5.- Aportar datos anatomopatológicos que nos permitan un mayor conocimiento de la biología de los tumores de la región pineal, particularmente de los germinomas y de los pineocitomas.

III. MATERIAL Y METODOS

El material clínico que nos ha servido de base para el presente estudio comprende 50 casos de tumores de la región pineal. La mayor parte de los mismos (41 casos) proceden del Servicio de Neurocirugía de la Clínica Puerta de Hierro. Nueve casos proceden del Servicio de Neurocirugía del Hospital Gregorio Marañón de Madrid. Para la discusión de aspectos neuropatológicos hemos revisado, además del material procedente de la serie, la experiencia acumulada en los archivos de neuropatología del Hospital Central del Ejército del Aire de Madrid y en el Departamento de Microscopía Electrónica de la Universidad Complutense.

III.1. RESUMEN DE CASOS CLINICOS

Caso 1.

Varón de 17 años de edad, valorado por vez primera en Febrero de 1982, en otro Centro, por presentar una historia de 3 meses de evolución consistente en diplopia y dificultad para la elevación de la mirada conjugada. En la exploración destacaba paresia para la elevación de la mirada y diplopia por VI par derecho. Ambas pupilas presentaban reacción lenta al reflejo fotomotor. El estudio TAC demostró un tumor en la región pineal, redondeado e hiperdenso, con captación homogénea tras la administración de contraste. Se apreciaba una calcificación pineal globulosa, con presencia de masa tumoral por delante de dicha calcificación, y moderada hidrocefalia. Se colocó un sistema de derivación y 3 días después se intervino quirúrgicamente (craneotomía y abordaje transcalloso de la lesión) realizándose biopsia que fue informada como germinoma. El paciente fue remitido a la Clínica Puerta de Hierro para ulterior tratamiento. Se realizaron estudios de marcadores tumorales en sangre y LCR, así como valoración endocrinológica, sin apreciar alteraciones. Se instauró tratamiento con radioterapia, alcanzándose una dosis de 4.000 rads sobre región pineal. Un control TAC demostró la completa desaparición del tumor. En el curso evolutivo se apreció un hipogonadismo, tal vez relacionable con la radioterapia administrada. Actualmente el paciente se encuentra libre de recidiva.

Caso 2

Varón de 24 años de edad, valorado por primera vez en Octubre de 1977, con historia de 8 meses de evolución, consistente en disminución de la agudeza visual. En los últimos 3 meses, cefaleas, vómitos y crisis convulsivas generalizadas. En la exploración destacaba edema de papila bilateral y dificultad para la elevación de la mirada conjugada. Clínicamente se detectó la presencia de un hipogonadismo. Una ventriculografía detectó hidrocefalia y una amputación de la parte posterior del III ventrículo. Se colocó una

derivación ventriculoatrial y una semana después se abordó la lesión por vía transcallosa, resecándose parcialmente. El estudio histológico mostró un germinoma. En el postoperatorio inmediato, el paciente presentó disminución de conciencia atribuido a edema del lóbulo parietal por sección de venas puente al seno longitudinal, en el curso de la cirugía. Apareció una complicación bronconeumónica, falleciendo el 18-XI-77.

Caso 3.

Mujer de 36 años de edad, con 5 años de evolución de cefaleas y crisis de epilepsia gelástica, valorada por vez primera en Junio de 1984. En 1982 había sido diagnosticada mediante TAC de una gran tumoración en la región pineal e hidrocefalia, habiéndose colocado una derivación ventriculoatrial. En el momento de ser vista por nosotros refería aumento progresivo de las cefaleas. Exploración neurológica considerada como normal en ese momento. Estudios TAC y arteriográficos mostraron un tumor de gran tamaño, interpretado como un meningioma de la unión falcotentorial. En Febrero de 1985 fue intervenida, extirpándose en su totalidad la tumoración, con ayuda del láser de CO₂. En la actualidad está asintomática y el estudio TAC es rigurosamente normal.

Caso 4.

Varón de 7 años de edad, estudiado en Junio de 1978 con una historia de 2 meses de evolución de vómitos, cefalea y disminución de agudeza visual. La exploración neurológica mostró edema de papila y dismetría cerebelosa bilateral. Una ventriculografía evidenció hidrocefalia y amputación de la parte posterior del III ventrículo. Fue intervenido por vía transcallosa, apreciándose un quiste aracnoideo en la cisterna de la lámina cuadrigémina, extirpándose parcialmente su pared. La sintomatología regresó tras la cirugía, pero 1 año más tarde apareció de nuevo un cuadro de hipertensión intracraneal. Una TAC mostró recidiva del quiste, por lo que se colocó una derivación desde el mismo al peritoneo. En la actualidad el paciente está asintomático, con un tamaño ventricular normal y colapso del quiste.

Caso 5.

Varón de 32 años de edad, tratado en otro Centro en Noviembre de 1984 por un cuadro de 10 meses de evolución de cefalea y vómitos. Al ser valorado entonces, tenía edema de papila bilateral, nistagmus horizontal y limitación para la elevación de la mirada conjugada. Una TAC había mostrado hidrocefalia y un tumor isodenso en la región pineal, con captación homogénea de contraste, implantándose una derivación ventriculoatrial. Se determinaron marcadores en sangre y LCR (AFP y HGC), detectándose aumento de AFP. Se administró 5.000 rads sobre zona tumoral, desapareciendo la lesión. En Mayo de 1985, reaparece la sintomatología neurológica y en la TAC se observa recidiva tumoral, por lo que el paciente es remitido a nuestro Servicio. El estudio de marcadores mostró entonces una AFP de 76 ng/ml en LCR. La exploración mostraba midriasis arreactiva a la luz, paresia del III par izquierdo y Parinaud. Una nueva determinación de AFP en LCR mostró cifras de 1.845 ng/ml. El estudio citológico fue negativo. Se inició quimioterapia con cisplatino, bleomicina y vinblastina. En 10 días la cifra de AFP en LCR bajó a 215 ng/ml y se objetivó en TAC una disminución del tumor. Tras un segundo ciclo de quimioterapia, la cifra de AFP en LCR bajó a 10.6 ng/ml. Tras el tercer ciclo, se suspendió la bleomicina y se iniciaron ciclos de reinducción con Actinomicina D y Ciclofosfamida. En Octubre de 1986 el paciente presenta un cuadro de hidrocefalia aguda, secundario a la obstrucción del sistema

valvular, que fue revisado. En los días siguientes apareció un cuadro séptico y signos de aplasia medular, falleciendo unas semanas más tarde. En la necropsia se apreció un tumor en la región pineal con morfología de un quiste epidermoide, sin que fuera posible la identificación de ningún otro tipo de tejido tumoral.

Caso 6.

Varón de 17 años, valorado en Noviembre de 1981 por un cuadro de 2 meses de cefalea, vómitos y diplopia. En la exploración neurológica existía edema de papila y midriasis bilateral, sin respuesta a la luz, paresia del VI par izquierdo, limitación para la elevación conjugada de la mirada y espasmos de convergencia. Dismetría cerebelosa bilateral. Una ventriculografía mostró hidrocefalia y una amputación de la parte posterior del III ventrículo. Una TAC mostró una calcificación pineal globulosa y una masa hiperdensa que la englobaba. Marcadores tumorales, en sangre y LCR, así como citología de LCR fueron negativos. Fue intervenido por vía transcallosa, extirpándose parcialmente la lesión. Durante la cirugía se lesionó el sistema venoso profundo, lo que condicionó disminución de conciencia en el postoperatorio inmediato, falleciendo unas semanas más tarde por complicaciones respiratorias. El diagnóstico histológico del tumor fue de germinoma.

Caso 7.

Varón de 12 años de edad, valorado en Abril de 1986 en situación de emergencia, tras haberse instaurado un cuadro de coma en las últimas horas. Antecedente de cefaleas intensas en los 3 meses previos. Una TAC de urgencia mostró importante hidrocefalia y un tumor en la región posterior del III ventrículo, con captación importante y homogénea tras la administración de contraste. En la exploración se apreció importante edema de papila. Se colocó una válvula ventriculoperitoneal, recobrándose el nivel de conciencia. Marcadores tumorales negativos en sangre y LCR. Una arteriografía puso de manifiesto una fina vascularización tumoral, en fase capilar. Se inició radioterapia, sin cambios apreciables en el tumor tras 2.000 rads. En Junio de 1986 se intervino por vía supracerebelosa, extirpándose en su totalidad una tumoración de aspecto glial, parcialmente invasiva a nivel de la parte posterior del III ventrículo. En el estudio anatomopatológico se apreció un pineocitoma con signos de diferenciación neuronal. Actualmente se encuentra asintomático, con un estudio TAC rigurosamente normal.

Caso 8.

Varón de 13 años de edad, que consulta por vez primera en Febrero de 1973 por presentar en los últimos 2 meses un cuadro de vómitos y cefaleas. En la exploración se objetivó un importante edema de papila, dificultad para la elevación conjugada de la mirada y signos de pubertad precoz. Una ventriculografía puso de manifiesto marcada hidrocefalia y amputación de la parte posterior del III ventrículo. Se intervino por vía transcallosa, extirpándose en su totalidad un tumor sólido cuyo diagnóstico histológico fue de teratoma bien diferenciado. Fue dado de alta asintomático, reingresando 8 meses después por un cuadro de hipertensión intracraneal. Una ventriculografía puso de manifiesto una nueva tumoración en la región pineal e importante hidrocefalia. Se reintervino quirúrgicamente, apreciándose nódulos tumorales en cuerpo calloso y región pineal. El estudio anatomopatológico reveló ahora un carcinoma embrionario. Fue dado de alta una semana después sin que acudiera a controles posteriores. Actualmente hemos solicitado información acerca de sus familiares, quienes nos han

notificado que el paciente falleció en 1974, sin que tengamos más detalles al respecto.

Caso 9.

Niña de 6 años de edad, valorada en Junio de 1986 por un cuadro de 6 meses de evolución de vómitos y cefaleas. En la exploración neurológica existía edema de papila como único dato objetivable. Una TAC mostró un tumor en la región pineal, lateralizado a la izquierda de la línea media y con captación heterogénea de contraste. Se colocó una derivación ventriculoperitoneal. Marcadores en sangre y LCR negativos. Se inició radioterapia, sin modificación del tumor tras 2.000 rads. Ante este hecho, se abordó el tumor por vía transcallosa, extirpándose subtotalmente un astrocitoma grado III. Se completó radioterapia hasta 4.000 rads, falleciendo el paciente en Octubre de 1986 por hemorragia del tumor residual.

Caso 10.

Varón de 50 años de edad, valorado en Noviembre de 1979 con una historia de larga evolución, de hemiparesia derecha, acúfenos y mareos. En la exploración se recogió una evidente bradipsiquia y hemiparesia derecha. La radiología simple de cráneo mostró una calcificación en forma de cáscara, sobre la región pineal. Una TAC mostró hidrocefalia e imágenes lineales en la zona, tras administración de contraste, altamente sugerentes de malformación arteriovenosa. Una angiografía confirmó la sospecha, al mostrar una gran MAV con aferencias por las arterias coroideas posteriores, coroideas anteriores y cerebelosas superiores. Ante este hallazgo, se optó únicamente por la colocación de una derivación ventriculoperitoneal, sin que se modificara la situación neurológica. No se han podido obtener datos acerca de la evolución posterior del paciente,

Caso 11.

Varón de 13 años de edad, estudiado en Enero de 1986 por un cuadro de diabetes insípida de año y medio de evolución. Un interrogatorio dirigido mostró además un cuadro de cefaleas y vómitos esporádicos en los últimos 6 meses. En la exploración destacaba una paresia para la elevación conjugada de la mirada. El estudio citológico y de marcadores en LCR fue negativo. En el estudio endocrinológico se constató un panhipopituitarismo. Un estudio TAC mostró hidrocefalia y una tumoración en región pineal, de contorno irregular e hiperdensa, con zonas quísticas en su interior y que se reforzaba tras la administración de contraste. No se apreciaron imágenes de calcificación pineal. Tras implantar una derivación ventriculoperitoneal, se administraron 2.000 rads sobre la zona tumoral. Tras objetivar disminución del tumor, se completó la radioterapia hasta 3.000 rads sobre el tumor y 1.200 en canal raquídeo. Persistió la diabetes insípida y el hipopituitarismo, requiriendo tratamiento sustitutivo. Actualmente el paciente hace vida normal y en el estudio de TAC no hay signos de recidiva. El caso fue considerado como un germinoma, a pesar de la falta de confirmación histológica.

Caso 12.

Varón de 16 años de edad, estudiado en Abril de 1985 por presentar un cuadro de cefaleas y vómitos de un mes de evolución. En la exploración existía edema de papila bilateral y una paresia del VI par izquierdo. En el estudio TAC se evidenció una lesión hiperdensa a nivel pineal, englobando una calcificación globulosa. La lesión se reforzaba con la administración de contraste y

producía una hidrocefalia obstructiva. Se colocó una derivación ventriculoperitoneal y se realizó estudio de marcadores en sangre y LCR, con resultado negativo. Citología de LCR negativa. Se inició tratamiento con radioterapia y tras objetivar respuesta a la misma, se completó ésta hasta 4.000 rads sobre zona pineal y 1.000 rads en canal raquídeo. Actualmente el paciente se encuentra asintomático, sin signos de recidiva en TAC. El caso fue interpretado como un germinoma.

Caso 13.

Niña de 4 años de edad, estudiada en Noviembre de 1976 por un cuadro de cefaleas y vómitos. A los 2 meses de edad se le había colocado una derivación por hidrocefalia, con un diagnóstico de presunción de estenosis del acueducto de Silvio. Con la sospecha de malfunción valvular se practicó estudio TAC que mostró hidrocefalia y una tumoración en región pineal, discretamente hiperdensa y con captación homogénea de contraste. Se revisó el sistema valvular y se inició radioterapia, desapareciendo totalmente la lesión tras 5.000 rads. Actualmente se encuentra asintomática, con TAC normal. Se interpretó como un germinoma.

Caso 14.

Niña de 18 meses de edad, valorada en Octubre de 1977 por trastornos de la marcha y vómitos. Un estudio TAC mostró hidrocefalia y una tumoración en región pineal, isodensa, con puntos de calcificación y captación homogénea de contraste. Se colocó una derivación ventriculoperitoneal y posteriormente se abordó la lesión por vía transcallosa, realizándose exéresis subtotal. El diagnóstico histológico fue de pinealoblastoma. Se irradió neuroeje, con 5.000 rads sobre región pineal y 1.200 sobre raquis. En 1979 paresia y dolor en pierna derecha, mostrando una mielografía un bloqueo a nivel L3-L4. Se realizó laminectomía, extirpándose una masa intradural compatible con siembra de pinealoblastoma. Un año más tarde se detectaron nódulos tumorales múltiples intracraneales. La paciente falleció en Enero de 1981, con un cuadro de hipertensión intracraneal.

Caso 15.

Varón de 3 años de edad, estudiado en Enero de 1979 por un síndrome cerebeloso de 3 meses de evolución. En la exploración destacaba ataxia de la marcha, paresia VI par derecho y edema de papila. Una TAC mostró hidrocefalia y un tumor hiperdenso en la región pineal, con captación de contraste intensa y homogénea. En una arteriografía se detectó un leve tinte tumoral en fase capilar. En Abril de 1979 se intervino, por vía transcallosa, realizándose extirpación completa de un astrocitoma I-II, con áreas pilocísticas y abundantes calcificaciones. Actualmente se encuentra haciendo vida normal, pero requiere medicación para control de crisis convulsivas.

Caso 16.

Varón de 21 años de edad, estudiado en Enero de 1971, tras ingresar de urgencia por disminución del nivel de conciencia. Historia previa de 2 semanas de vómitos y cefaleas. En la exploración se objetivó edema de papila bilateral y limitación para la elevación conjugada de la mirada. Una ventriculografía puso de manifiesto hidrocefalia y amputación de la parte posterior del III ventrículo. Se colocó derivación ventriculoatrial y posteriormente se administró radioterapia (5.700 rads) sobre región pineal. Actualmente asintomático, con TAC normal. Interpretado como germinoma.

Caso 17.

Varón de 17 años, estudiado en Junio de 1980. Historia de 3 meses de evolución, consistente fundamentalmente en diplopia. En la exploración destacaba limitación para la elevación de la mirada, con espasmo de convergencia, y paresia del VI par derecho. Una TAC mostró hidrocefalia y un tumor en la región pineal que englobaba una calcificación pineal globulosa. La lesión era discretamente hiperdensa, con captación homogénea de contraste. Se colocó una derivación ventriculoperitoneal. Marcadores y citología en LCR fueron negativos. Se administró radioterapia sobre la zona pineal (2.000 rads) con evidente respuesta. Desaparición de la lesión tras completar radioterapia hasta 5.000 rads. Actualmente asintomático, con TAC normal. Interpretado como germinoma.

Caso 18

Varón de 15 años de edad, valorado en Noviembre de 1984 por una historia de 2 meses de evolución de cefalea frontal y vómitos. En la exploración destacaba edema de papila y dificultad para la elevación de la mirada. El estudio TAC mostró hidrocefalia y un tumor en la región pineal, hiperdenso, con captación irregular de contraste. Se colocó una derivación ventriculoperitoneal y se realizó estudio de marcadores, detectándose en sangre unos valores de AFP de 17.769 ng/ml, y de 4.888 ng/ml en LCR. Un estudio angiográfico mostró abundante vascularización sobre la zona tumoral. La lesión fue interpretada como tumor del seno endodermal o carcinoma embrionario con áreas de dicho tumor, iniciándose radioterapia. En el curso de la misma se apreció disminución de la lesión y normalización de las cifras de marcadores. Se completó radioterapia con 5.000 rads sobre zona pineal y 1.200 sobre raquis. Actualmente el paciente está asintomático, no existe evidencia de tumor en la TAC y las cifras de marcadores son normales.

Caso 19.

Varón de 26 años de edad, estudiado en Febrero de 1975 por una historia de 6 meses de evolución, consistente en cefalea, vómitos y diplopia. En la exploración se observó edema de papila y paresia del VI par derecho. Una TAC mostró hidrocefalia y un tumor hiperdenso, con discreta captación homogénea de contraste, en la región pineal. Calcificación globulosa a nivel pineal. Se colocó derivación ventriculoatrial y se inició radioterapia. Tras comprobar respuesta, se completó ésta hasta 5.000 rads sobre zona pineal y 2.000 sobre el resto del volumen craneal. Actualmente asintomático, con TAC normal. Interpretado como germinoma.

Caso 20.

Varón de 34 años, estudiado en Julio de 1986, con un cuadro de 1 mes de evolución, de cefaleas y diplopia. En la exploración, dificultad para la elevación de la mirada y edema de papila. En TAC, leve hidrocefalia y una tumoración sobre zona pineal, de aspecto policístico, con captaciones anulares. Se inició radioterapia, sin apreciar respuesta, por lo que se intervino por vía supracerebelosa, extirpándose una lesión de aspecto glial. El estudio histológico reveló que se trataba de quistes degenerativos gliales, sin signos de malignidad. Actualmente asintomático, con TAC normal.

Caso 21.

Varón de 50 años de edad, visto en Noviembre de 1983, con historia de 3 meses de evolución, de cefaleas y disminución de agudeza visual. Edema de papila en

la exploración, como único dato valorable. Una TAC mostró calcificación pineal y amputación de la parte posterior del III ventrículo por un tumor hipodenso, con captación anular de contraste. Hidrocefalia obstructiva. Se colocó una derivación ventriculoatrial y se inició radioterapia, sin objetivar respuesta. Marcadores negativos en sangre y LCR. Estudio angiográfico sugerente de glioma maligno. Se planteó cirugía, que no fue aceptada por el paciente. Falleció en su domicilio, 6 meses después, sin contar con un diagnóstico exacto. No obstante, en base a los datos clínicos y a las características angiográficas y de TAC, se clasificó como probable glioblastoma de la región pineal.

Caso 22.

Varón de 11 años de edad, valorado en Agosto de 1976 por un cuadro de 3 meses de evolución de cefaleas y vómitos. En la exploración se evidenció pubertad precoz y edema de papila. La TAC mostró hidrocefalia y un tumor en la región pineal, hiperdenso y con captación homogénea de contraste. Fue sometido a radioterapia. En 1981, asintomático y sin signos de recidiva, sin que se hayan podido obtener datos de su situación actual. Fue clasificado como germinoma.

Caso 23.

Varón de 14 años de edad, valorado en Abril de 1971. Desde 6 meses antes, cefaleas y vómitos. En los últimos días, ataxia de la marcha y pérdida de agudeza visual. En la exploración se apreció edema de papila, VI par derecho y midriasis bilateral, con respuesta lenta a la luz. En una ventriculografía se apreció hidrocefalia y un tumor que amputaba la parte posterior del III ventrículo. Fue intervenido por vía transcallosa, extirpándose un tumor cuyo diagnóstico histológico fue de teratocarcinoma. Se administró radioterapia (5.000 rads sobre zona pineal y 2.000 rads sobre resto del volumen craneal), sin que se realizaran controles posteriores. La actual búsqueda de datos nos ha permitido conocer que el paciente falleció en 1972.

Caso 24.

Varón de 24 años de edad, valorado en Enero de 1987 por un cuadro de bradipsiquia y diabetes insípida. En la exploración, dificultad para la elevación de la mirada y respuestas pupilares perezosas a la luz. TAC: signos de hidrocefalia y tumor en región pineal, moderadamente hiperdenso, con ligera captación de contraste. En la región supraquiasmática se apreció una segunda lesión con análogas características densitométricas. Marcadores en sangre y LCR negativos. Se inició tratamiento con radioterapia y tras observar respuesta, ésta se completó hasta 4.000 rads, desapareciendo ambas lesiones. Actualmente asintomático, con TAC normal. Interpretado como germinoma.

Caso 25.

Varón de 7 años de edad, visto en Noviembre de 1983 por un cuadro de pubertad precoz. Exploración neurológica normal. Una valoración endocrinológica mostró cifras elevadas de testosterona, sin otras alteraciones. El estudio de marcadores mostró cifras de HGC de 142 mU/ml en sangre y de 400 mU/ml en LCR. TAC: tumor en la parte posterior del III ventrículo, isodenso, con áreas de hipodensidad, sin captación de contraste y con calcificaciones irregulares. Citología de LCR negativa. Se inició radioterapia, apreciándose respuesta a los 2.000 rads, por lo que ésta se completó hasta 5.000 rads., desapareciendo la lesión. Fue interpretado como

tumor germinal con áreas de coriocarcinoma. Actualmente, asintomático y sin recidiva en la TAC.

Caso 26.

Niña de 6 años de edad, estudiada en Mayo de 1977 por presentar cefaleas de 2 meses de evolución. En los últimos días, obnubilación progresiva y ataxia de la marcha. En la exploración, edema de papila como dato más significativo. En la TAC, hidrocefalia y tumor hiperdenso en región pineal, con discreta captación de contraste. Se colocó una derivación ventriculoatrial y un mes después se intervino, por vía transcallosa, extirpándose subtotalmente una tumoración catalogada anatomopatológicamente como pinealoblastoma. Se administraron 5.000 rads sobre región pineal y 1.000 rads sobre raquis. La paciente falleció en 1980, sin que tengamos más datos sobre su evolución.

Caso 27.

Mujer de 30 años de edad, que presenta de forma brusca, en Marzo de 1982, un episodio de cefalea, diplopia y obnubilación. En la exploración se observó rigidez de nuca, paresia del VI par, midriasis derecha y paresia en la elevación de la mirada conjugada. Un estudio TAC mostró hidrocefalia y sangre en la región pineal. Se colocó un drenaje ventricular transitorio, con lo que se normalizó la situación neurológica. En estudios TAC posteriores se apreció la paulatina reabsorción de la hemorragia. En controles posteriores se observa una pequeña hiperdensidad a nivel pineal, altamente sugerente de cavernoma. La paciente no acepta cirugía.

Caso 28.

Varón de 14 años de edad, estudiado en Enero de 1970, con un cuadro de 15 días de evolución de cefalea, mareos y vómitos. Diplopia en las últimas 48 horas. En la exploración, edema de papila bilateral y III par derecho incompleto. Inestabilidad de la marcha. Se practicó una ventriculografía, que puso de manifiesto hidrocefalia y amputación de la parte posterior del III ventrículo. Se intervino por vía supracerebelosa, previa colocación de una derivación ventriculoatrial, extirpándose parcialmente un germinoma. Posteriormente se administraron 6.000 rads sobre la zona tumoral. Actualmente, asintomático y sin signos de recidiva en TAC.

Caso 29.

Niña de 15 años de edad, estudiada en Diciembre de 1986 por un cuadro de 2 semanas de evolución de cefaleas y vómitos. En la exploración, edema de papila y dificultad para la elevación conjugada de la mirada. En la TAC se objetivó hidrocefalia y un tumor quístico en la región pineal, con una calcificación periférica. Se practicó RM, confirmando la localización y características quísticas de la lesión. Se colocó derivación ventriculoperitoneal y se estudiaron marcadores, con resultado negativo. Tras 2.000 rads no se observaron modificaciones, por lo que se intervino por vía supracerebelosa, extirpándose totalmente una lesión diagnosticada como pineocitoma quístico con signos de diferenciación neuronal. Actualmente, persiste paresia para la elevación de la mirada, siendo el resto de la exploración rigurosamente normal, así como los controles de TAC y de RM.

Caso 30.

Varón de 60 años de edad, estudiado en Mayo de 1987, con una historia de 5 años de evolución consistente en alteración de funciones intelectuales (desorientación, pérdida de memoria). En la exploración se recogió la

existencia de un temblor extrapiramidal y rigidez en rueda dentada de miembros superiores. En TAC se vió una tumoración de gran tamaño, hiperdensa y homogénea, con captación uniforme de contraste, sobre la región pineal y unión falcotentorial. En la angiografía no se observó marcada vascularización de la lesión, aunque se identificaron arterias tentoriales como vasos aferentes al mismo. Se intervino por vía supra y transtentorial, extirpándose totalmente un meningioma poco vascularizado y sin importantes adherencias. Actualmente el paciente está asintomático, con TAC rigurosamente normal.

Caso 31.

Niño de 13 años de edad, estudiado en Marzo de 1985 por un cuadro de 4 meses de evolución de cefaleas y vómitos. En la exploración, paresia para la elevación de la mirada y nistagmus retractorius. En la TAC se apreció hidrocefalia y un tumor hiperdenso en la región pineal, con moderado y homogéneo refuerzo tras la administración de contraste. Se colocó una derivación ventriculoperitoneal y se realizó una biopsia por vía supracerebelosa, siendo el diagnóstico de germinoma. Se radió posteriormente (5.000 rads), encontrándose actualmente asintomático y sin signos de recidiva.

Caso 32.

Paciente de 31 años, estudiado en Enero de 1981 con una historia de 6 meses de evolución de cefaleas y vómitos. Visión borrosa ocasional. En la exploración, edema de papila como dato más significativo. En TAC se objetivó un quiste aracnoideo de la cisterna cuadrigeminal e hidrocefalia. Se colocó una derivación ventriculoperitoneal, remitiendo la sintomatología. Asintomática en la actualidad.

Caso 33.

Varón de 33 años de edad, valorado en 1980 por diabetes insípida de 7 meses de evolución, cefaleas y vómitos. En la exploración se evidenció edema de papila y dificultad para la elevación conjugada de la mirada. En la TAC: hidrocefalia y masas hiperdensas, con captación homogénea de contraste, en regiones supraselar, pineal y IV ventrículo. Se colocó derivación ventriculoatrial y se determinaron marcadores, obteniéndose valores de AFP de 320 ng/ml en LCR. En el estudio endocrinológico se confirmó la diabetes insípida y se observó hipopituitarismo. Sometido a radioterapia con 5.000 rads sobre zonas tumorales y 1.200 sobre raquis, desaparecieron las imágenes tumorales, bajando las cifras de AFP en LCR a 0.5 ng/ml. Actualmente el paciente se encuentra asintomático, excepto por la hipofunción hipofisaria, requiriendo tratamiento sustitutivo. Los estudios TAC son normales. El caso fue interpretado como tumor del seno endodermal en base a los valores elevados de AFP.

Caso 34.

Varón de 19 años de edad, valorado en Febrero de 1986 por un cuadro de cefaleas de 4 meses de evolución. En la exploración, edema de papila como dato más significativo. La TAC mostró hidrocefalia y un tumor de aspecto quístico, con calcificaciones periféricas, en la región pineal. El estudio fue completado con RM. Se intervino por vía supracerebelosa, extirpándose totalmente una tumoración quística, interpretada como pineocitoma con signos de diferenciación neuronal. Actualmente el paciente está asintomático, con estudios TAC y de RM rigurosamente normales.

Caso 35.

Varón de 15 años de edad, visto en 1981, con historia de 1 año de evolución consistente en diplopia. Cefaleas y vómitos en el último mes. En la exploración, edema de papila y pupilas midriáticas, con respuesta perezosa a la luz. Dificultad para la elevación de la mirada. En la TAC, hidrocefalia y tumor en la región pineal, sugerente de germinoma. Tras su ingreso, cuadro brusco de parada cardiorrespiratoria por hidrocefalia aguda, sin que se recupere a pesar de drenaje ventricular urgente. La necropsia confirmó que se trataba de un germinoma.

Caso 36.

Niño de 10 años de edad, estudiado en Febrero de 1978 con un cuadro de un mes de evolución de cefaleas y vómitos. Un año antes había sido diagnosticado de pubertad precoz, estando bajo tratamiento endocrinológico. En la exploración, edema de papila y paresia para la elevación de la mirada. En la TAC, hidrocefalia y tumor en la región pineal, hiperdenso y con discreta captación de contraste. Se colocó una derivación ventriculoperitoneal, y se verificó la lesión por vía transcallosa, confirmándose la sospecha de germinoma. En el postoperatorio inmediato presentó un cuadro transitorio de diabetes insípida, que requirió medicación. Se radió con 4.600 rads sobre zona pineal y 3.400 rads sobre el resto del craneo. Actualmente asintomático y sin signos de recidiva.

Caso 37.

Varón de 25 años, valorado en 1979 por una historia de 4 años de evolución de crisis convulsivas generalizadas. Exploración neurológica normal. En TAC se apreció un quiste aracnoideo de la hendidura tentorial, extendiéndose a la cisterna de la lámina cuadrigémina y produciendo hidrocefalia obstructiva. Se intervino por vía transcallosa, extirpándose parcialmente el quiste. Unos meses más tarde, tras apreciar en TAC recidiva del quiste, se coloca una derivación desde éste al peritoneo. Actualmente persisten las crisis convulsivas, aunque el quiste se encuentra colapsado.

Caso 38.

Varón de 43 años de edad, estudiado en Febrero de 1980 por presentar un cuadro de 2 semanas de evolución de diplopia, cefaleas y desorientación. En la exploración neurológica destacaba un edema de papila. La TAC mostró un tumor quístico en la parte posterior del III ventrículo, con hidrocefalia asociada, y se colocó una derivación ventriculoatrial, con lo que desapareció la sintomatología. En 1981 persiste imagen hipodensa en región pineal, y se observan múltiples calcificaciones intracerebrales, sugerentes de cisticercosis. El cuadro no se ha modificado hasta el momento actual.

Caso 39.

Mujer de 48 años de edad, valorada en 1977 con una historia de 3 meses de evolución de cefalea y diplopia. En la exploración, paresia del VI par derecho y edema de papila. En la TAC se evidenció hidrocefalia y un tumor hiperdenso en región pineal, que infiltraba la parte posterior del III ventrículo y mostraba captación homogénea e intensa tras la administración de contraste. Se colocó derivación ventriculoatrial y posteriormente fue intervenida por vía transcallosa, extirpándose parcialmente una tumoración infiltrante, catalogada histológicamente como pinealoblastoma. Se sometió a radioterapia

(5.000 rads) sin que existan datos de seguimiento posterior. Hemos obtenido información de que falleció en 1984.

Caso 40.

Mujer de 22 años de edad, valorada en Noviembre de 1985 por cefaleas persistentes en los últimos 3 meses. Exploración neurológica normal. En TAC se apreció hidrocefalia y tumor hipodenso en región pineal. En RM se confirmó la existencia de un tumor quístico en la zona pineal. Se colocó derivación ventriculoperitoneal, tras de lo cual se abordó la lesión por vía supracerebelosa, extirpándose totalmente una tumoración cuyo estudio anatomopatológico fue informado como quiste glial sin malignidad histológica. Unos meses más tarde se retiró la derivación, estando actualmente totalmente asintomática y con TAC y RM rigurosamente normales.

Caso 41.

Mujer de 18 años de edad, valorada por primera vez en Febrero de 1977. Historia de 4 meses de amenorrea y 2 semanas antes de ser vista por nosotros, de diplopia. En la exploración, paresia del VI par derecho. Estudio de función hipofisaria, normal. En la TAC se apreció un tumor hiperdenso, con discreta captación de contraste, en la región pineal. En el estudio angiográfico, leve ténido de la lesión en fase venosa tardía. Fue intervenida por vía transcallosa, extirpándose un cavernoma. Actualmente está asintomática, con TAC normal.

Caso 42.

Varón de 44 años de edad, estudiado en 1971 con una historia de 2 semanas de evolución, consistente en cefaleas y disminución de la agudeza visual. En la exploración se observó edema de papila. En una ventriculografía se observó hidrocefalia y amputación de la parte posterior del III ventrículo. Fue intervenido por vía occipital supratentorial, extirpándose una tumoración calificada como pineocitoma, siendo dado de alta asintomático. El paciente estaba haciendo vida normal en 1978, fecha en que al parecer cambió de lugar de residencia, sin que se hayan podido recoger datos de la evolución posterior.

Caso 43.

Niña de 11 años de edad, estudiada en Octubre de 1984 por cefaleas, vómitos y diplopia. En la exploración, edema de papila y nistagmus horizontal. El estudio endocrinológico mostró diabetes insípida y déficit de hormona de crecimiento. En la TAC se observó hidrocefalia y un tumor hiperdenso en la región pineal, con refuerzo homogéneo tras la administración de contraste. Se colocó una derivación ventriculoperitoneal y se inició radioterapia. Tras 2.000 rads se apreció reducción del tumor, por lo que ésta se completó hasta 4.000 rads, objetivándose la desaparición de la lesión. En la actualidad la paciente está haciendo vida normal, bajo tratamiento hormonal y sin signos de recidiva. El caso fue interpretado como un germinoma.

Caso 44.

Varón de 22 años de edad, estudiado en Diciembre de 1977 por presentar una historia de 1 mes de evolución, de diplopia, cefaleas y vómitos. En la exploración, edema de papila como único signo. TAC: hidrocefalia y tumor en región pineal, discretamente hiperdenso y con moderada captación de contraste, extendiéndose a tectum mesencefálico y vermis cerebeloso superior. Se puso válvula ventriculoatrial y se inició radioterapia. Tras 2.000 rads no se apreció modificación tumoral, por lo que se intervino por vía

supracerebelosa, extirpándose en su totalidad una lesión cuyo diagnóstico histológico fue de cavernoma. Tras la cirugía no se llegó a recuperar buen nivel de conciencia, por probable lesión troncal, falleciendo el paciente en los días siguientes por complicaciones respiratorias.

Caso 45.

Varón de 13 años de edad, valorado en Abril de 1984. Cuatro meses de evolución de cefaleas y vómitos. En la exploración destacaba edema de papila bilateral, paresia para la elevación de la mirada conjugada y nistagmus retractorius, provocado con los movimientos sacádicos de la mirada vertical hacia arriba. En la TAC se apreció hidrocefalia y un tumor en la región pineal, hiperdenso y que mostraba discreta captación de contraste. Marcadores tumorales negativos. Citología de LCR negativa. Tras 2.000 rads se observó reducción del tumor, completándose hasta 5.000 rads sobre zona tumoral y 3.400 sobre resto del cráneo. Se practicó mielografía para establecer indicación de radioterapia sobre raquis, siendo ésta negativa. Actualmente hace vida normal, con limitación para la elevación de la mirada y con estudio TAC normal. Interpretado como germinoma.

Caso 46.

Varón de 63 años, estudiado en Octubre de 1985 por 1 mes de evolución de cefaleas y vómitos. En la exploración, edema de papila y bradipsiquia. TAC: hidrocefalia y tumoración en región pineal, con refuerzo anular tras administración de contraste. Se colocó derivación ventriculoatrial y se inició radioterapia. Tras constatar a los 2.000 rads ausencia de respuesta, se intervino por vía supracerebelosa, biopsiándose una tumoración infiltrante diagnosticada como glioblastoma multiforme. Se completó radioterapia hasta 5.500 rads sobre el tumor y 4.500 sobre resto del volumen craneal. El paciente falleció 6 meses más tarde.

Caso 47.

Varón de 64 años, estudiado en Mayo de 1984 con un cuadro de 1 mes de evolución de cefaleas y diplopia. En la exploración, edema de papila y paresia del VI par derecho. La TAC mostró hidrocefalia y un tumor hiperdenso en la región pineal, con captación anular tras la administración de contraste. En un estudio radiológico de tórax se evidenció una imagen sugerente de carcinoma pulmonar. Se biopsió la masa pulmonar por punción, confirmándose que se trataba de un carcinoma epidermoide. Se colocó una derivación ventriculoperitoneal como medida paliativa. El paciente falleció 1 mes después.

Caso 48.

Varón de 20 años, ingresado en Noviembre de 1987 por un cuadro de 2 semanas de evolución de agitación y cefaleas, obnubilándose progresivamente en las horas previas al ingreso. En la exploración, síndrome de Parinaud completo. Nistagmus horizontal en la mirada hacia la derecha y anisocoria. Respuesta perezosa a la luz en la pupila derecha. En la TAC se apreció hidrocefalia y una masa pineal hiperdensa, discretamente lateralizada hacia la derecha y con calcificación periférica. Captación heterogénea de contraste. Una RM sugirió la presencia de zonas hemorrágicas, grasa y necróticas en el interior del tumor. Estudio citológico de LCR negativo. El estudio de marcadores mostró unas cifras en LCR de 3.1 mU/ml de HGC y de 2.2 ng/ml de AFP. En sangre las cifras fueron de 0.3 mU/ml y de 6.4 ng/ml respectivamente. Un estudio angiográfico mostró

desplazamiento y rectificación de las arterias coroideas mediales y una zona de vascularización patológica, con fístulas arteriovenosas, dependiente de la arteria coroidea posterolateral. Se colocó una derivación ventriculoperitoneal y posteriormente se intervino quirúrgicamente resecándose en su totalidad una tumoración diagnosticada de teratoma, bien diferenciado. Actualmente el paciente se encuentra asintomático, sin signos de recidiva.

Caso 49.

Varón de 21 años de edad, valorado en Diciembre de 1987 por un cuadro de 4 meses de evolución consistente en cefaleas, alteración de la visión, trastorno de coordinación con desviación en la marcha y parestesias con pérdida subjetiva de fuerza en mano derecha. En la exploración, edema de papila, acomodación a la luz perezosa con pupila derecha y temblor intencional derecho. En la TAC se apreció hidrocefalia y una masa en la región pineal, polinodular, que se introduce entre ambos ventrículos laterales y que capta contraste con morfología anular heterogenea. En la arteriografía, vascularización patológica en fase capilar, a expensas de las arterias coroideas posterolaterales. Un estudio de RM no aportó datos más significativos. Marcadores tumorales y citología de LCR negativos. Se colocó una derivación ventriculoperitoneal y más tarde fue intervenido, extirpándose una tumoración con importante componente quístico, interpretada como astrocitoma I-II. Posteriormente se administró radioterapia (2.000 rads) y se retiró la derivación. Actualmente, asintomático y sin signos de recidiva.

Caso 50.

Mujer de 37 años de edad, vista en Enero de 1988, con historia de 2 meses de evolución de parestesias en miembros inferiores, cefaleas, vómitos y diplopia. En la exploración, edema de papila, paresia del VI par derecho, dificultad para la elevación de la mirada conjugada, marcha atáxica e hipoestesia superficial en hemicuerpo izquierdo. En TAC, hidrocefalia y masa en región pineal, hiperdensa, con una zona hipodensa central que se refuerza moderadamente tras la administración de contraste. La RM no aportó datos más significativos. Se colocó un sistema de derivación ventriculoperitoneal. Un empeoramiento motivó nuevo TAC que evidenció una extensión de la lesión hacia el pedúnculo cerebeloso superior. Se intervino por vía supracerebelosa, extirpándose una tumoración cuyo estudio histológico mostró un melanoma. En un estudio sistémico se observaron múltiples focos de diseminación tumoral. La paciente falleció 2 meses después de la cirugía.

III.2. METODOLOGIA

Se realizó un estudio retrospectivo de la serie, basándonos en los datos de cada historial clínico. En aquellos casos en que se desconocía la situación clínica actual, por falta de seguimiento, se contactó (personalmente, por carta o por teléfono) bien con el enfermo o con sus familiares.

En cuanto a los métodos diagnósticos efectuados comprendieron, entre otros, la práctica de pneumo o ventriculografía (8 casos), angiografía (10 casos), mielografía (2 casos), citología de LCR (9 casos), TAC (44 casos) y Resonancia Magnética (6 casos).

El estudio de marcadores tumorales (AFP y HGC) en sangre y/o LCR, fue practicado en 17 casos.

En 29 casos de la serie se realizó una cirugía de abordaje directo a la lesión tumoral, y en 31 casos se obtuvo suficiente tejido para valoración anatomopatológica (2 casos mediante necropsia).

En 30 pacientes se aplicó radioterapia en uno u otro momento de la evolución clínica. En 22 casos la radioterapia se utilizó como tratamiento inicial de prueba. En 14 casos fue el único tipo de tratamiento utilizado (sin contar las colocaciones de derivaciones para control de la hidrocefalia) y en 11 casos, la radioterapia se aplicó como tratamiento complementario, tras una cirugía de exéresis tumoral.

Estos datos serán ampliados en el siguiente apartado del presente trabajo.

Las técnicas empleadas para estudio anatomopatológico, fueron las habituales de hematoxilina-eosina y ocasionalmente hematoxilina ácida fosfotúngstica y van Gieson, para material incluido en parafina. En tumores sugerentes de posible origen parenquimatoso pineal, se realizó la técnica de De Girolami (DE GIROLAMI y ZVAIGZNE, 1973). En todos los casos sugerentes de tumor germinal,

se determinó inmunohistoquímicamente la posible presencia de antígeno carcino-embriionario, alfa-fetoproteína y hormona gonadotropina coriónica, por la técnica de peroxidasa-antiperoxidasa. En los 7 germinomas se realizó además la determinación de proteína gliofibrilar (PGA), S-100 y Enolasa específica neuronal (ENS).

Al objeto de una caracterización inmunohistoquímica de los pineocitomas, no realizada previamente, todos los casos con este diagnóstico fueron investigados, además de con las técnicas habituales y la impregnación argéntica de De Girolami, con un panel de anticuerpos mono y policlonales contra diferentes antígenos neuronales y gliales, con la técnica de avidina-biotina- peroxidasa. De este modo se determinó en cada caso la reactividad a la PGA, a la proteína S-100, a la ENS, a la Vimentina, a la proteína básica de mielina (PBM) y a la proteína de neurofilamentos (70, 100 y 210 Kd), así como a la AFP y a la HGC. En el desarrollo habitual de estas técnicas se utilizó como cromógeno tanto diaminobencidina como aminoetilcarbazol.

Al objeto de una caracterización fenotípica de los infiltrados linfocitarios presentes en los germinomas, en los casos con material histológico se realizó una determinación inmunohistoquímica del marcador de superficie IOT-10 de las células Natural Killer (NK), sobre bloques de parafina y utilizando la técnica avidina-biotina- peroxidasa, como previamente ha sido descrita por nuestro grupo en otros tumores intracraneales (VAQUERO y COLS., 1989). En uno de los casos se realizó, además, la determinación de los antígenos Leu-1, Leu-2, Leu-3 y Leu-12, a partir de material en congelación.

Además de la valoración ultraestructural de los diferentes tumores de la región pineal, realizada a partir de material de archivo, 3 pineocitomas y 2 germinomas correspondientes a la presente serie fueron examinados por medio de microscopía electrónica.

IV. RESULTADOS

IV.1. **INCIDENCIA.**

En la Clínica Puerta de Hierro, considerada como Centro nacional de referencia, la incidencia de los tumores de la región pineal estudiados en la presente serie representa aproximadamente el 10 % de los tumores intracraneales. Sin embargo, en el Hospital Gregorio Marañón, de donde proviene parte de la serie estudiada, estos tumores representan el 0.7 % de los procesos expansivos intracraneales.

IV.2. **FRECUENCIA RELATIVA**

La frecuencia relativa de los tumores analizados en nuestra serie, en orden de porcentajes, se muestra a continuación, junto con el número de casos que corresponde a cada entidad anatomopatológica.

Nº TOTAL DE CASOS DE LA SERIE: 50.

-Germinomas: 34 % (17 casos)	-Quistes gliales: 4 % (2 casos)
-Hamartomas vasculares: 8 % (4)	-Metástasis: 4 % (2)
-Pineocitomas: 8 % (4)	-Teratoma: 2 % (1)
-Pinealoblastomas: 6 % (3)	-Teratocarcinoma: 2 % (1)
-Astrocitomas: 6 % (3)	-Coriocarcinoma: 2 % (1)
-Quistes aracnoideos: 6 % (3)	-Carcinoma embrionario: 2 % (1)
-Meningiomas: 4 % (2)	-Quiste epidermoide: 2 % (1)
-Tumor seno endodermal: 4 % (2)	-Cisticercosis: 2 % (1)
-Glioblastoma: 4 % (2)	

En base a las consideraciones que serán expuestas en el apartado siguiente de nuestro trabajo, hemos adoptado una clasificación de los procesos expansivos de la región pineal que difiere, en cierto modo, de otras clasificaciones generalmente utilizadas.

Teniendo en cuenta esta clasificación personal, que incluye, siguiendo el concepto de TEILUM (1965), a los teratoides y teratomas dentro de los tumores de tipo germinal, hemos establecido 4 grandes grupos de tumores y 1 grupo de lesiones no tumorales.

En la página siguiente se muestra la frecuencia relativa de los casos de la serie, en base a nuestra clasificación.

PROCESOS EXPANSIVOS DE LA REGION PINEAL

I. LESIONES TUMORALES

A. TUMORES DERIVADOS DE CELULAS GERMINALES (48 %)

1. GERMINOMA	34 %
2. CARCINOMA EMBRIONARIO	2 %
3. CORIOCARCINOMA	2 %
4. TUMOR SENO ENDODERMAL	4 %
5. TERATOMA	2 %
6. TERATOIDES	
- Quiste dermoide	
- Quiste epidermoide	2 %
7. TERATOCARCINOMA	2 %

B. TUMORES DE ORIGEN NEUROECTODERMICO (24 %)

1. PINEOCITOMA	8 %
2. PINEALOBLASTOMA	6 %
3. ASTROCITOMA	6 %
4. GLIOBLASTOMA	4 %
5. OTROS	

C. TUMORES DE ORIGEN MESODERMICO (4 %)

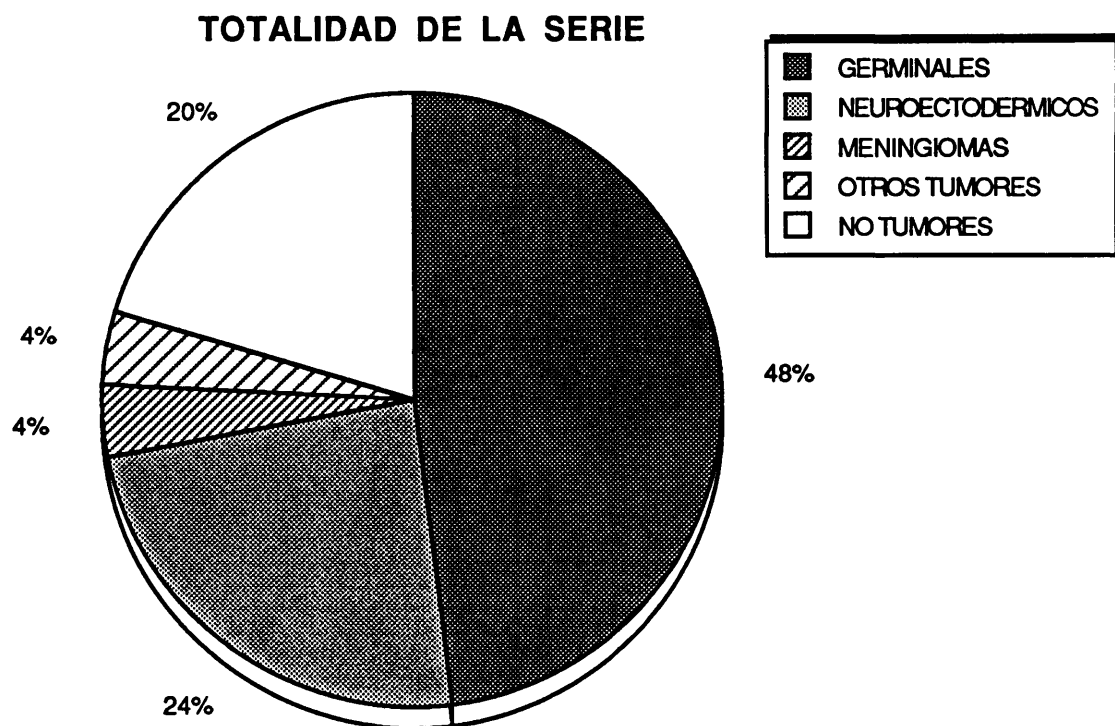
1. MENINGIOMAS	4 %
2. OTROS	

D. OTROS TUMORES (4 %)

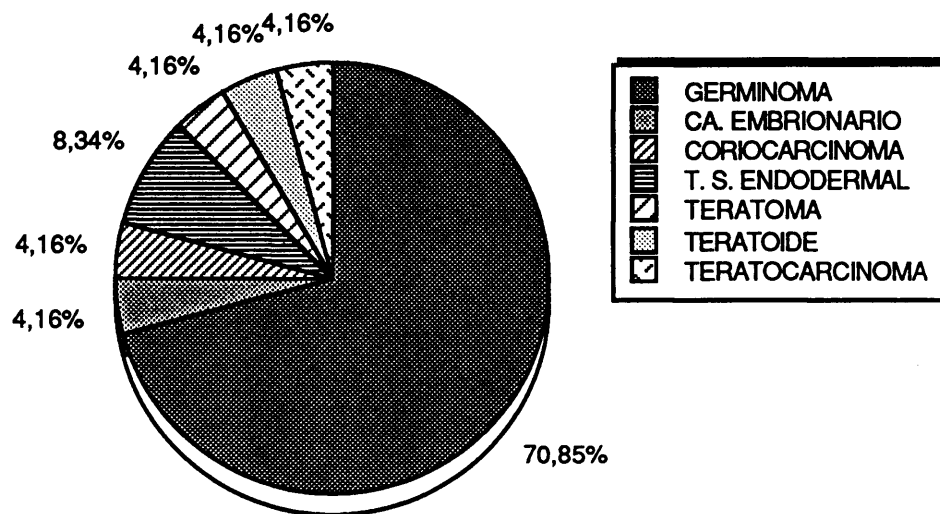
II. LESIONES NO TUMORALES

QUISTES DEGENERATIVOS	4 %
QUISTES ARACNOIDEOS	6 %
QUISTES PARASITARIOS	2 %
HAMARTOMAS VASCULARES	8 %
OTROS	

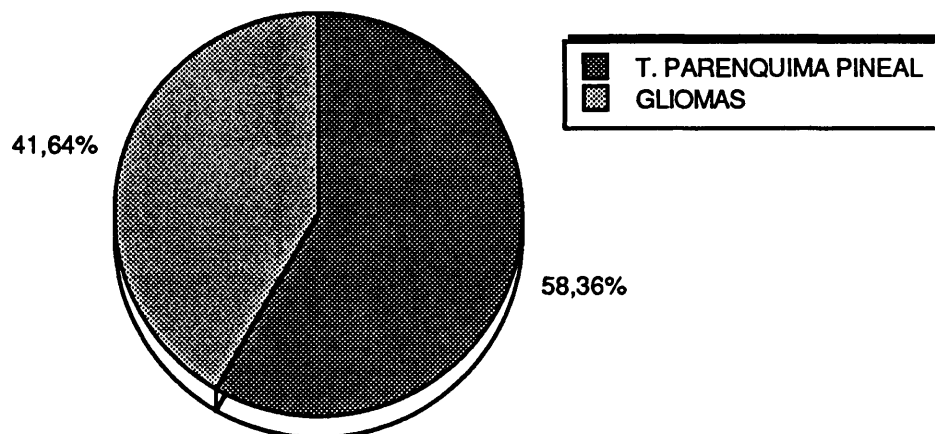
En las siguientes gráficas se muestra el porcentaje relativo de los principales tumores en la totalidad de la serie y en los grupos más numerosos de tumores germinales y de tumores de origen neuroectodérmico.



GRAFICA 1.

TUMORES GERMINALES

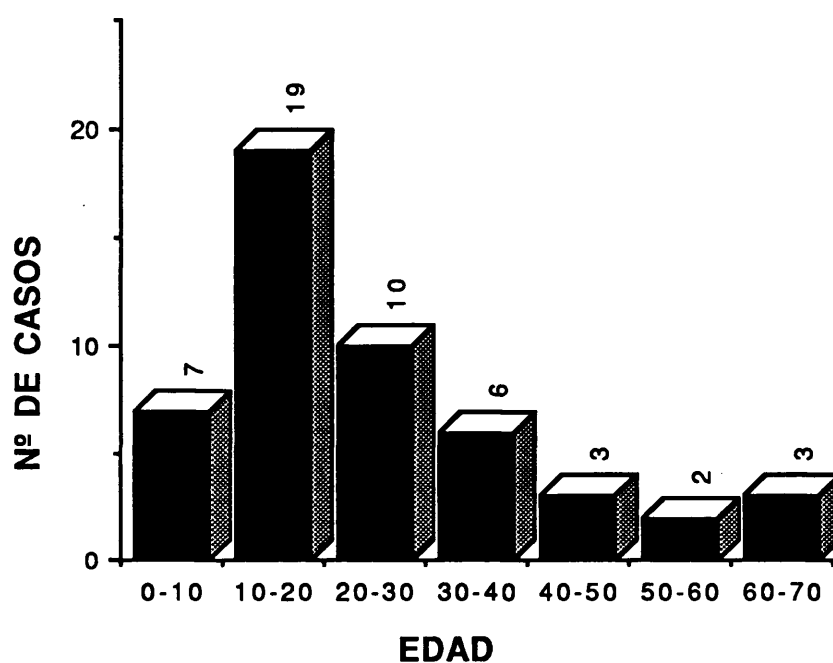
GRAFICA 2

TUMORES NEUROECTODERMICOS

GRAFICA 3

IV.3. EDAD.

La edad media de los pacientes de nuestra serie fue de 23.01 años. En la gráfica 4 se muestra la distribución por décadas.



GRAFICA 4: Distribución por décadas de los pacientes de la serie.

En cuanto a la edad media, en años, de cada uno de los grupos de la serie, se muestra en la página siguiente:

PROCESOS EXPANSIVOS DE LA REGION PINEAL

I. LESIONES TUMORALES

A. TUMORES DERIVADOS DE CELULAS GERMINALES (16.25)

1. GERMINOMA	15.64	años
2. CARCINOMA EMBRIONARIO	13	"
3. CORIOCARCINOMA	7	"
4. TUMOR SENO ENDODERMAL	19	"
5. TERATOMA	20	"
6. TERATOIDES		
- Quiste dermoide		
- Quiste epidermoide	32	"
7. TERATOCARCINOMA	14	"

B. TUMORES DE ORIGEN NEUROECTODERMICO (20.37)

1. PINEOCITOMA	22.5	años
2. PINEALOBLASTOMA	18.5	"
3. ASTROCITOMA	10	"
4. GLIOBLASTOMA	56.5	"
5. OTROS		

C. TUMORES DE ORIGEN MESODERMICO (48 años)

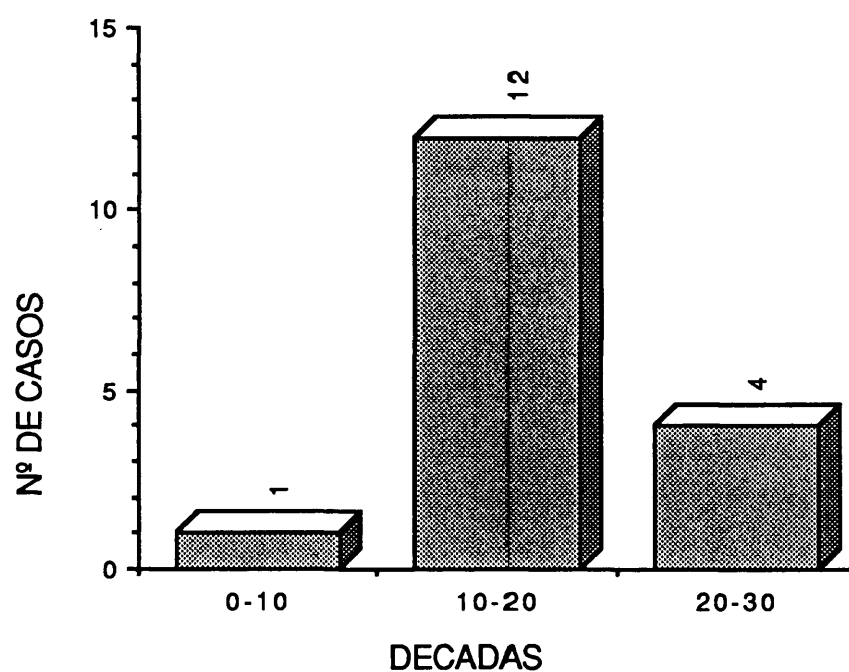
1. MENINGIOMAS	48	años
2. OTROS		

D. OTROS TUMORES (57 años)

II. LESIONES NO TUMORALES

QUISTES DEGENERATIVOS	28	años
QUISTES ARACNOIDEOS	21	"
QUISTES PARASITARIOS	43	"
HAMARTOMAS VASCULARES	30	"
OTROS		

En la gráfica 5 se muestra la distribución por décadas en el grupo de los germinomas.

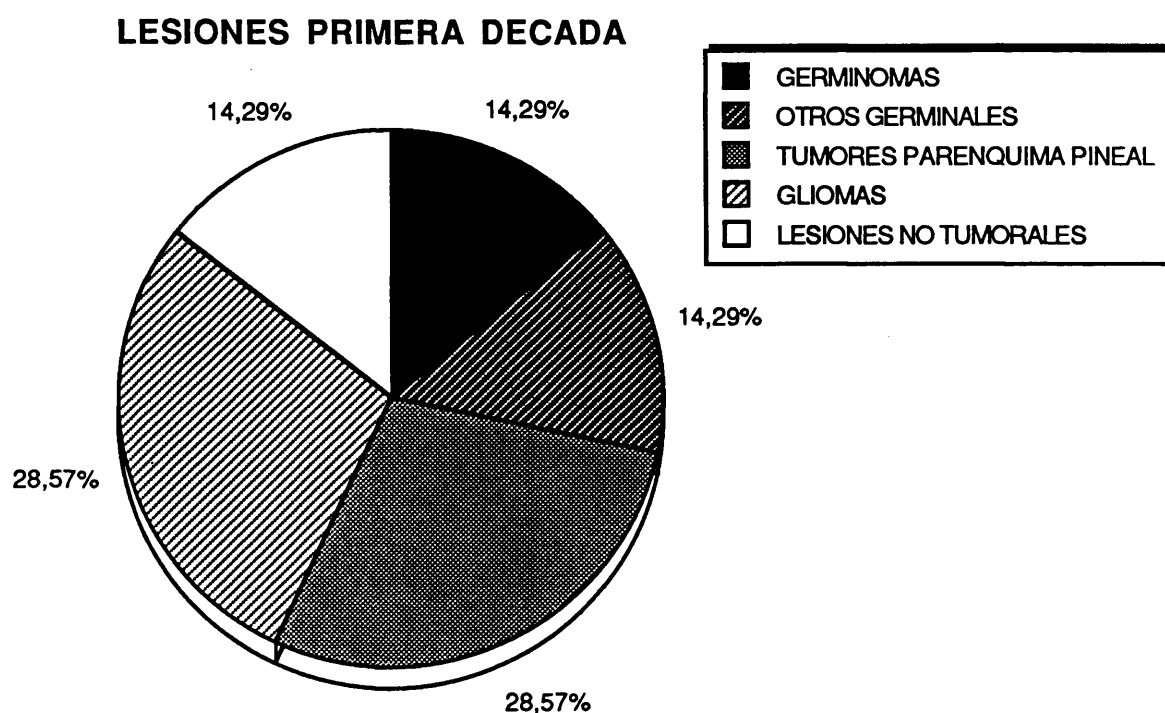


GRAFICA 5: Distribución por décadas de los germinomas de nuestra serie.

En cuanto a los pineocitomas, tres de los cuatro casos de la serie correspondían a la segunda década de la vida (12, 15 y 19 años) y uno a la quinta década (44 años).

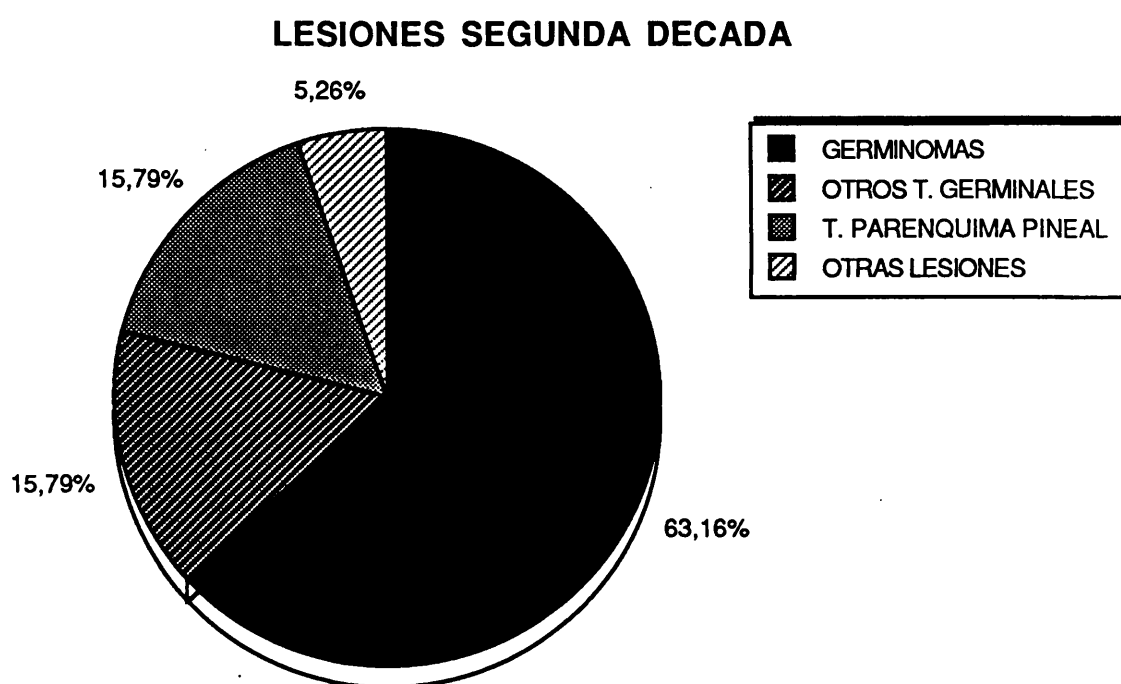
De los tres pinealoblastomas de la serie, dos estaban en la primera década (1.5 y 6 años) y el tercero tenía 48 años en el momento del diagnóstico.

Si analizamos los tipos más frecuentes de tumores de la región pineal que hemos encontrado en la primera década de la vida, observamos que predominan en nuestra serie los tumores de origen neuroectodérmico (derivados del parénquima pineal y gliomas), como se muestra en la gráfica 6.



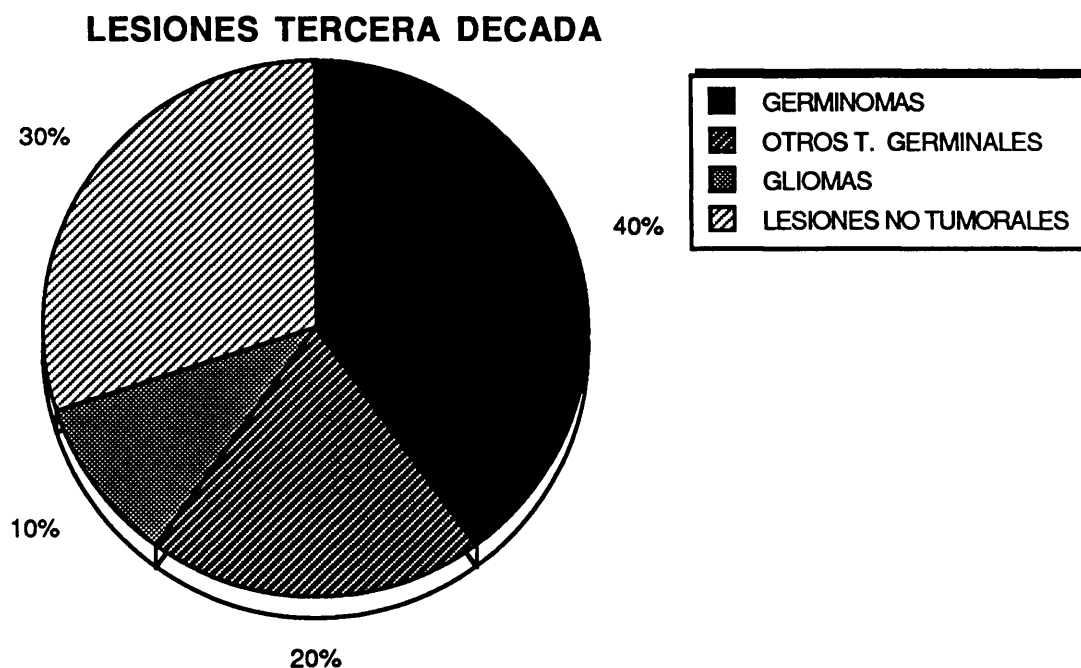
GRAFICA 6: Porcentaje relativo de lesiones de la serie en la primera década de la vida.

En la segunda década de la vida, predominan claramente en la región pineal los tumores de origen germinal, como se muestra en la gráfica 7:

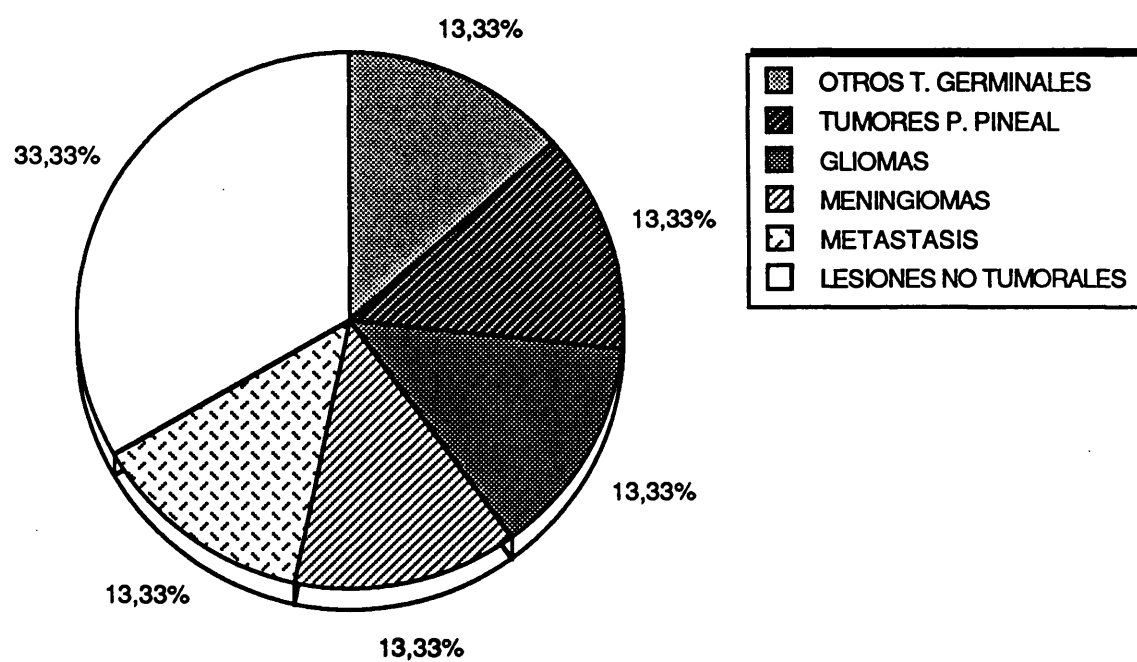


GRAFICA 7: Porcentaje relativo de lesiones de la serie en la segunda década de la vida.

En la tercera década de la vida, continúa aún habiendo un predominio de tumores de origen germinal (gráfica 8). En décadas posteriores, estos tumores son excepcionales, aunque aún puede haber algún caso de tumor germinal no germinomatoso y tumores del parénquima pineal. En cambio, predominan lesiones no tumorales y tumores de la vecindad (meningiomas, gliomas), como se muestra en la gráfica 9.



GRAFICA 8: Porcentaje relativo de lesiones de la serie en la tercera década.

LESIONES EN EDAD ADULTA (4^a-7^a DECADAS)

GRAFICA 9: Porcentaje relativo de lesiones de la serie en la edad adulta.

IV.4. SEXO

El 74 % de los pacientes de nuestra serie eran varones. La relación V/H en cada grupo de pacientes, se muestra a continuación:

I. LESIONES TUMORALES

A. TUMORES DERIVADOS DE CELULAS GERMINALES (22/2)

1. GERMINOMA	15 / 2
2. CARCINOMA EMBRIONARIO	1 / 0
3. CORIOCARCINOMA	1 / 0
4. TUMOR SENO ENDODERMAL	2 / 0
5. TERATOMA	1 / 0
6. TERATOIDES	
- Quiste dermoide	
- Quiste epidermoide	1 / 0
7. TERATOCARCINOMA	1 / 0

B. TUMORES DE ORIGEN NEUROECTODERMICO (7/5)

1. PINEOCITOMA	3 / 1
2. PINEALOBLASTOMA	0 / 3
3. ASTROCITOMA	2 / 1
4. GLIOBLASTOMA	2 / 0
5. OTROS	

C. TUMORES DE ORIGEN MESODERMICO (1/1)

1. MENINGIOMAS	1 / 1
2. OTROS	

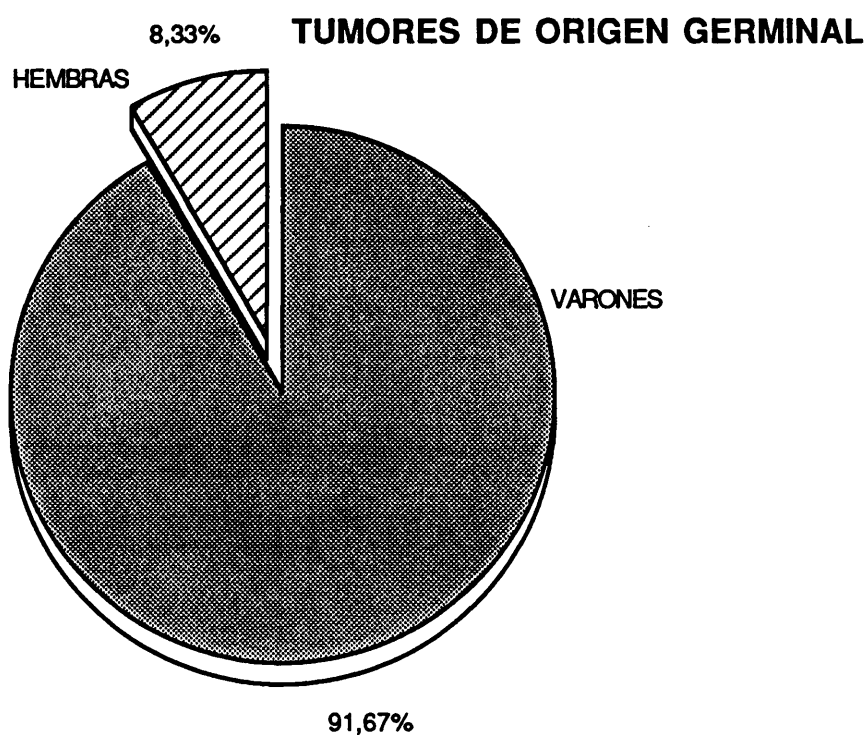
D. OTROS TUMORES (1/1)

II. LESIONES NO TUMORALES

QUISTES DEGENERATIVOS	1 / 1
QUISTES ARACNOIDEOS	2 / 1
QUISTES PARASITARIOS	1 / 0
HAMARTOMAS VASCULARES	2 / 2
OTROS	

Llama la atención en la serie el predominio de varones, que se hace significativo en el caso de tumores de tipo germinal (gráfica 10).

En los tumores del parénquima pineal hubo un predominio de varones en el caso de los pineocitomas, mientras que todos los pinealoblastomas fueron hembras. En cuanto al resto de tumores neuroectodérmicos (gliomas) el predominio de varones no puede considerarse significativo por el escaso número de pacientes recogidos.



GRAFICA 10 : Representación proporcional de la relación varones/hembras en los tumores germinales de la serie.

IV.5. TIEMPO DE EVOLUCION PREVIO AL DIAGNOSTICO

El intervalo medio, desde el inicio de síntomas, hasta el diagnóstico, fue de 6.68 meses, distribuyéndose por grupos del siguiente modo:

I. LESIONES TUMORALES

A. TUMORES DERIVADOS DE CELULAS GERMINALES

1. GERMINOMA	3.6	meses
2. CARCINOMA EMBRIONARIO	2.0	meses
3. CORIOCARCINOMA	- -	
4. TUMOR SENO ENDODERMAL	2.0	meses
5. TERATOMA	0.5	meses
6. TERATOIDES		
- Quiste dermoide		
- Quiste epidermoide	10.0	meses
7. TERATOCARCINOMA	6.0	meses

B. TUMORES DE ORIGEN NEUROECTODERMICO

1. PINEOCITOMA	2.0	meses
2. PINEALOBlastoma	2.5	meses
3. ASTROCitoma	4.3	meses
4. GLIOBLASTOMA	2.0	meses
5. OTROS		

C. TUMORES DE ORIGEN MESODERMICO

1. MENINGIOMAS	120	meses
2. OTROS		

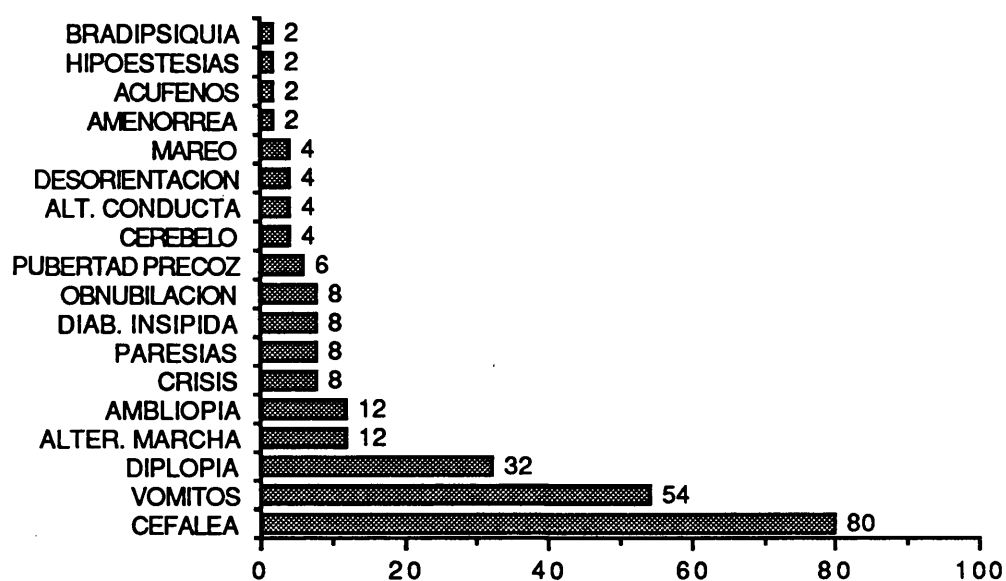
D. OTROS TUMORES (1.5 meses)

II. LESIONES NO TUMORALES

QUISTES DEGENERATIVOS	2.0	meses
QUISTES ARACNOIDEOS	18.6	meses
QUISTES PARASITARIOS	0.5	meses
HAMARTOMAS VASCULARES	6.0	meses
OTROS		

IV.6. MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas recogidas en la totalidad de los casos de la serie se muestran en la gráfica 11.



GRAFICA 11 : Porcentaje de casos de la serie que presentaba cada una de las principales manifestaciones clínicas.

A continuación se señala la proporción de tumores que presentaba cada uno de los síntomas más frecuentes y recogidos en la gráfica anterior:

1) CEFALEA

- Germinoma (14/17)
- Carcinoma embrionario (1/1)
- Tumor seno endodermal (2/2)
- Teratoma (1/1)
- Quiste epidermoide (1/1)
- Teratocarcinoma (1/1)
- Pineocitoma (4/4)
- Pinealoblastoma (2/3)
- Astrocitoma (2/3)
- Glioblastoma (2/2)
- Meningioma (1/2)
- Metástasis (2/2)
- Quiste glial (2/2)
- Quiste aracnoideo (2/3)
- Quistes parasitarios (1/1)
- Hamartomas vasculares (2/4)

2) VOMITOS

- Germinoma (14/17)
- Carcinoma embrionario (1/1)
- Tumor seno endodermal (2/2)
- Quiste epidermoide (1/1)
- Teratocarcinoma (1/1)
- Pineocitoma (1/4)
- Pinealoblastoma (2/3)
- Astrocitoma (1/3)
- Glioblastoma (1/2)
- Metástasis (1/2)
- Quiste aracnoideo (1/3)
- Hamartomas vasculares (1/4)

3) DIPLOPIA

- Germinomas (7/17)
- Pinealoblastoma (2/3)
- Glioblastoma (1/2)
- Metástasis (2/2)
- Quiste glial (1/2)
- Cisticercosis (1/1)
- Hamartomas vasculares (2/4)

4) ALTERACION DE LA MARCHA

- Germinomas (1/17)
- Teratocarcinoma (1/1)
- Pinealoblastoma (1/3)
- Astrocitoma (1/3)
- Glioblastoma (1/2)
- Metástasis (1/2)

5) AMBLIOPIA

- Teratocarcinoma (1/1)
- Pineocitoma (1/4)
- Astrocitoma (1/3)
- Glioblastoma (1/2)
- Quiste aracnoideo (2/3)

6) CRISIS CONVULSIVAS

- Germinoma (1/17)
- Pinealoblastoma (1/3)
- Meningioma (1/2)
- Quiste aracnoideo (1/3)

7) PARESIAS

- Pinealoblastomas (1/3)
- Glioblastoma (1/2)
- Hamartoma vascular (2/4)

8) DIABETES INSIPIDA

- Germinoma (2/17)
- Tumor seno endodermal (1/2)
- Glioblastoma (1/2)

9) OBNUBILACION-COMA

- Germinoma (1/17)
- Pineocitoma (1/4)
- Pinealoblastoma (1/3)
- Hamartomas vasculares (1/4)

10) PUBERTAD PRECOZ

- Germinoma (1/17)
- Coriocarcinoma (1/1)
- Carcinoma embrionario (1/1)

11) ALTERACIONES DE CONDUCTA

- Teratoma (1/1)
- Meningioma (1/2)

12) DESORIENTACION

- Meningioma (1/2)
- Cisticercosis (1/1)

13) MAREO

- Germinoma (1/17)
- Hamartoma vascular (1/4)

14) AMENORREA

- Hamartoma vascular (1/4)

15) ACUFENOS

- Hamartoma vascular (1/4)

16) HIPOESTESIA

- Metástasis (1/2)

17) BRADIPSIQUIA

- Germinoma (1/17)

A continuación se señalan los síntomas principales que presentaba cada una de las diferentes entidades anatomopatológicas de nuestra serie:

1) GERMINOMAS

- Cefaleas (14/17)	82.35	%
- Vómitos (14/17)	82.35	%
- Diplopia (7/17)	41.17	%
- Diabetes insípida (2/17)	11.76	%
- Crisis convulsivas (1/17)	5.8	%
- Alteración de la marcha (1/17)	5.8	%
- Pubertad precoz (1/17)	5.8	%

- Bradipsiquia (1/17)	5.8	%
- Mareos (1/17)	5.8	%
- Obnubilación-coma (1/17)	5.8	%

2) CARCINOMA EMBRIONARIO

- Cefaleas (1/1)
- Vómitos (1/1)
- Pubertad precoz (1/1)

3) CORIOCARCINOMA

- Pubertad precoz (1/1)

4) TUMOR DEL SENO ENDODERMAL

- Cefaleas (2/2)
- Vómitos (2/2)
- Diabetes insípida (1/2)

5) TERATOMA

- Cefalea (1/1)
- Alteración conducta (1/1)

6) QUISTE EPIDERMOIDE

- Cefalea (1/1)
- Vómitos (1/1)

7) TERATOCARCINOMA

- Cefalea (1/1)
- Vómitos (1/1)
- Alteración de la marcha (1/1)
- Ambliopia (1/1)

8) PINEOCITOMA

- Cefalea (4/4)
- Vómitos (1/4)
- Ambliopia (1/4)
- Obnubilación-coma (1/4)

9) PINEALOBLASTOMA

- Cefalea (2/3)
- Vómitos (2/3)
- Diplopia (1/3)
- Alteración de la marcha (1/3)
- Crisis convulsivas (1/3)
- Paresias (1/3)
- Obnubilación (1/3)

10) ASTROCITOMA

- Cefalea (2/3)
- Vómitos (1/3)
- Alteración de la marcha (1/3)
- Ambliopia (1/3)

11) GLIOBLASTOMA

- Cefalea (2/2)
- Vómitos (1/2)
- Diplopia (1/2)
- Alteración de la marcha (1/2)
- Ambliopia (1/2)
- Paresia (1/2)
- Diabetes insípida (1/2)

12) MENINGIOMA

- Cefalea (1/2)
- Crisis (1/2)

- Alteración conducta (1/2)
- Desorientación (1/2)

13) METASTASIS

- Cefalea (2/2)
- Diplopia (2/2)
- Vómitos (1/2)
- Alteración de la marcha (1/2)
- Hipoestesia (1/2)

14) QUISTE GLIAL

- Cefalea (2/2)
- Diplopia (1/2)

16) QUISTE ARACNOIDEO

- Cefalea (2/3)
- Vómitos (1/3)
- Ambliopia (2/3)
- Crisis convulsivas (1/3)

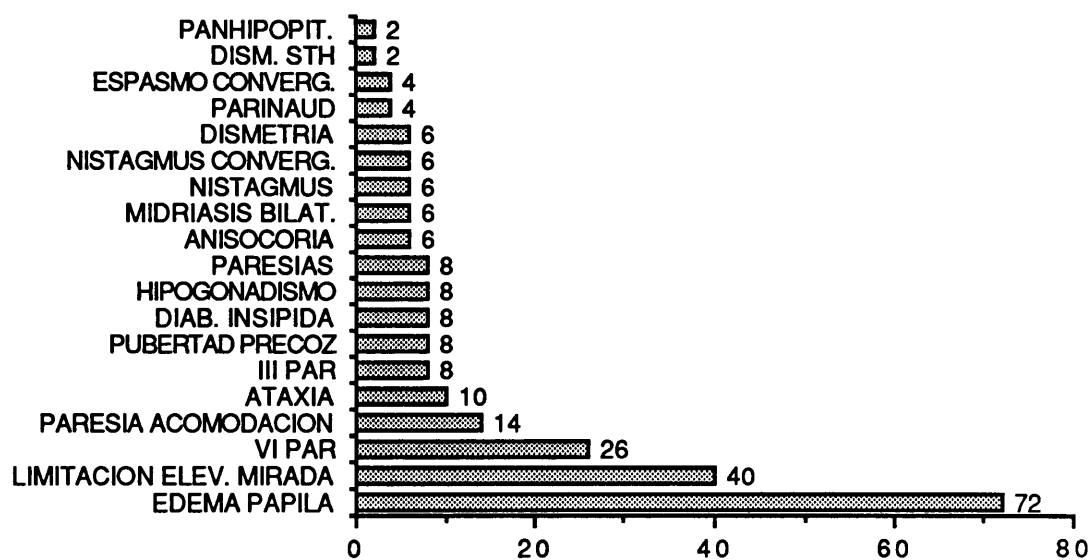
17) HAMARTOMAS VASCULARES

- Cefalea (2/4)
- Vómitos (1/4)
- Diplopia (3/4)
- Paresias (2/4)
- Obnubilación (1/4)
- Mareos (1/4)
- Amenorrea (1/4)
- Acúfenos (1/4)

18) CISTICERCOSIS

- Cefalea (1/1)
- Diplopia (1/1)
- Desorientación (1/1)

Los signos clínicos recogidos en la exploración de los pacientes de nuestra serie fueron los siguientes, expresados en porcentajes:



GRAFICA 12.

A continuación se refiere la proporción de tumores que presentaban cada uno de los diferentes signos analizados en la gráfica 12.

1) EDEMA DE PAPILA

- Germinoma (12/17)	70.58 %
- Carcinoma embrionario (1/1)	
- Tumor seno endodermal (2/2)	
- Quiste epidermoide (1/1)	
- Teratocarcinoma (1/1)	
- Pineocitoma (4/4)	
- Pinealoblastoma (2/3)	
- Astrocitoma (3/3)	
- Glioblastoma (2/2)	
- Metástasis (2/2)	
- Quiste glial (1/2)	
- Quiste aracnoideo (2/3)	
- Cisticercosis (1/1)	
- Hamartomas vasculares (2/4)	

2) LIMITACION ELEVACION MIRADA

- Germinomas (11/17)	64.70 %
- Carcinoma embrionario (1/1)	
- Tumor seno endodermal (2/2)	
- Pineocitoma (1/4)	
- Pinealoblastoma (1/3)	
- Glioblastoma (1/2)	
- Metástasis (1/2)	
- Quiste glial (1/2)	
- Hamartoma vascular (1/4)	

3) PARINAUD

- Teratoma (1/1)	
- Quiste epidermoide (1/1)	

4) PARESIA DE LA ACOMODACION A LA LUZ

- Germinomas (3/17) 17.64 %
- Teratoma (1/1)
- Quiste epidermoide (1/1)
- Teratocarcinoma (1/1)
- Astrocitoma (1/3)

5) ANISOCORIA

- Teratoma (1/1)
- Glioblastoma (1/2)
- Hamartoma vascular (1/4)

6) MIDRIASIS

- Germinomas (1/17) 5.8 %
- Quiste epidermoide (1/1)
- Teratocarcinoma (1/1)

7) NISTAGMUS DE CONVERGENCIA-RETRACCION

- Germinomas (2/17) 11.7 %
- Teratomas (1/1)

8) ESPASMO DE CONVERGENCIA-RETRACCION

- Germinomas (2/17) 11.7 %

9) NISTAGMUS

- Germinomas (1/17) 5.8 %
- Quiste epidermoide (1/1)
- Pinealoblastoma (1/3)

10) PARESIA VI PAR

- Germinomas (6/17) 35.29 %
- Teratocarcinoma (1/1)
- Pinealoblastoma (1/3)
- Astrocitoma (1/3)
- Glioblastoma (1/2)
- Metástasis (2/2)
- Hamartoma vascular (1/4)

11) PARESIA III PAR

- Germinomas (1/17) 5.8 %
- Quiste epidermoide (1/1)
- Pinealoblastoma (1/3)
- Glioblastoma (1/2)

12) ATAXIA

- Germinomas (1/17) 5.8 %
- Pinealoblastoma (1/3)
- Astrocitoma (1/3)
- Glioblastoma (1/2)
- Quiste aracnoideo (1/3)

13) DISMETRIA

- Germinomas (1/17) 5.8 %
- Pinealoblastoma (1/3)
- Quiste aracnoideo (1/3)

14) PARESIAS

- Pinealoblastoma (1/3)
- Glioblastomas (1/2)
- Hamartomas vasculares (2/4)

15) DIABETES INSIPIDA

- Germinomas (3/17)	17.6	%
- Tumor seno endodermal (1/2)		

16) PUBERTAD PRECOZ

- Germinomas (2/17)	11.7	%
- Carcinoma embrionario (1/1)		
- Coriocarcinoma (1/1)		

17) HIPOGONADISMO

- Germinomas (3/17)	17.6	%
- Tumor seno endodermal (1/2)		

18) PANHIPOPITUITARISMO

- Germinomas (1/17)	5.8	%
---------------------	-----	---

19) DISMINUCION STH

- Germinomas (1/17)	5.8	%
---------------------	-----	---

A continuación se señalan los signos principales que se presentaban en cada una de las diferentes entidades anatomopatológicas de nuestra serie:

1) GERMINOMA

- Edema de papila (12/17)	70.5	%
- Limitación elevación de la mirada (11/17)	64.7	%
- VI par (6/17)	35.3	%
- Paresia de la acomodación a la luz (3/17)	17.6	%

- Nistagmus de convergencia-retracción (2/17)	11.7	%
- Espasmo de convergencia-retracción (2/17)	11.7	%
- Pubertad precoz (2/17)	11.7	%
- Hipogonadismo (2/17)	11.7	%
- Diabetes insípida (2/17)	11.7	%
- Midriasis (1/17)	5.8	%
- III par (1/17)	5.8	%
- Nistagmus (1/17)	5.8	%
- Panhipopituitarismo (1/17)	5.8	%
- Disminución de STH (1/17)	5.8	%
- Ataxia (1/17)	5.8	%
- Dismetría (1/17)	5.8	%

2) CARCINOMA EMBRIONARIO

- Edema de papila (1/1)
- Limitación elevación mirada (1/1)
- Pubertad precoz (1/1)

3) CORIOCARCINOMA

- Pubertad precoz (1/1)

4) TUMOR SENO ENDODERMAL

- Edema de papila (2/2)
- Limitación elevación mirada (2/2)
- Hipogonadismo (1/2)
- Diabetes insípida (1/2)

5) TERATOMA

- Parinaud (1/1)
- Anisocoria (1/1)
- Paresia acomodación (1/1)
- Nistagmus de convergencia-retracción (1/1)

6) QUISTE EPIDERMOIDE

- Edema de papila (1/1)
- Parinaud (1/1)
- Midriasis (1/1)
- III par (1/1)
- Nistagmus (1/1)

7) TERATOCARCINOMA

- Edema de papila (1/1)
- Midriasis (1/1)
- VI par (1/1)
- Paresia a la acomodación (1/1)

8) PINEOCITOMA

- Edema de papila (4/4)
- Limitación elevación de la mirada (1/4)

9) PINEALOBLASTOMA

- Edema de papila (2/3)
- Limitación elevación de la mirada (1/3)
- Nistagmus (1/3)
- III par (1/3)
- VI par (1/3)
- Ataxia (1/3)
- Dismetría (1/3)

10) ASTROCITOMA

- Edema de papila (3/3)
- Alteración de la marcha (2/3)
- VI par (1/3)

11) GLIOBLASTOMA

- Edema de papila (2/2)
- VI par (1/2)
- III par (1/2)
- Ataxia (1/1)
- Hemiparesia (1/2)

12) MENINGIOMA

- Rigidez extrapiramidal (1/2)

13) METASTASIS

- Edema de papila (2/2)
- VI par (2/2)
- Limitación elevación mirada (1/2)
- Ataxia (1/2)

14) QUISTE GLIAL

- Edema de papila (1/2)
- Limitación elevación de la mirada (1/2)

15) QUISTE ARACNOIDEO

- Edema de papila (2/3)
- Dismetría (1/3)

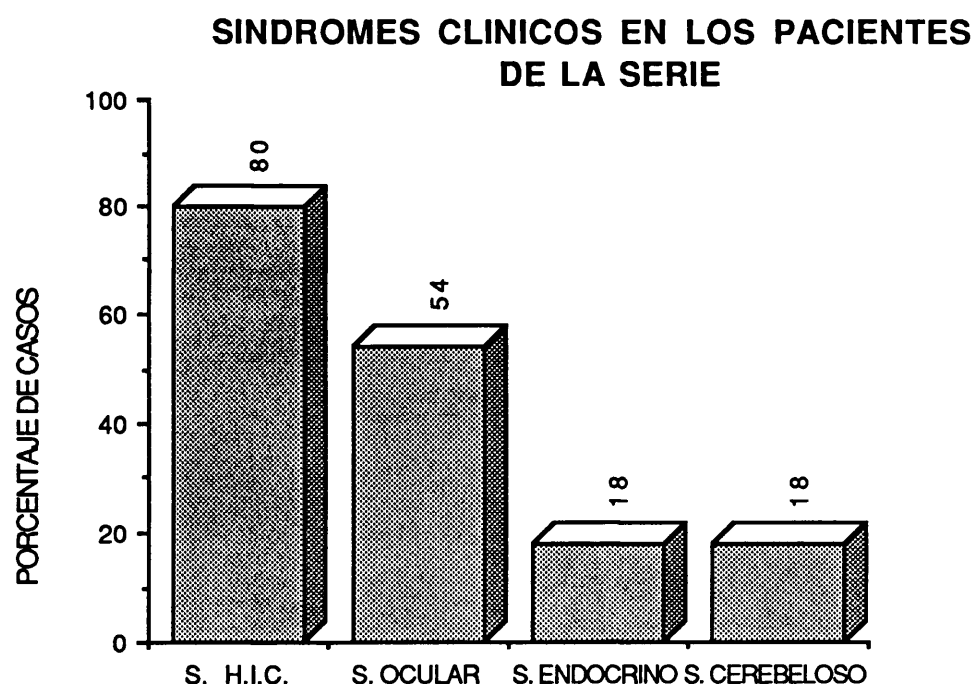
16) CISTICERCOSIS

- Edema de papila (1/1)

17) HAMARTOMAS VASCULARES

- Edema de papila (2/4)
- VI par (1/4)
- Paresias (2/4)
- Limitación elevación mirada (1/4)
- Anisocoria (1/4)

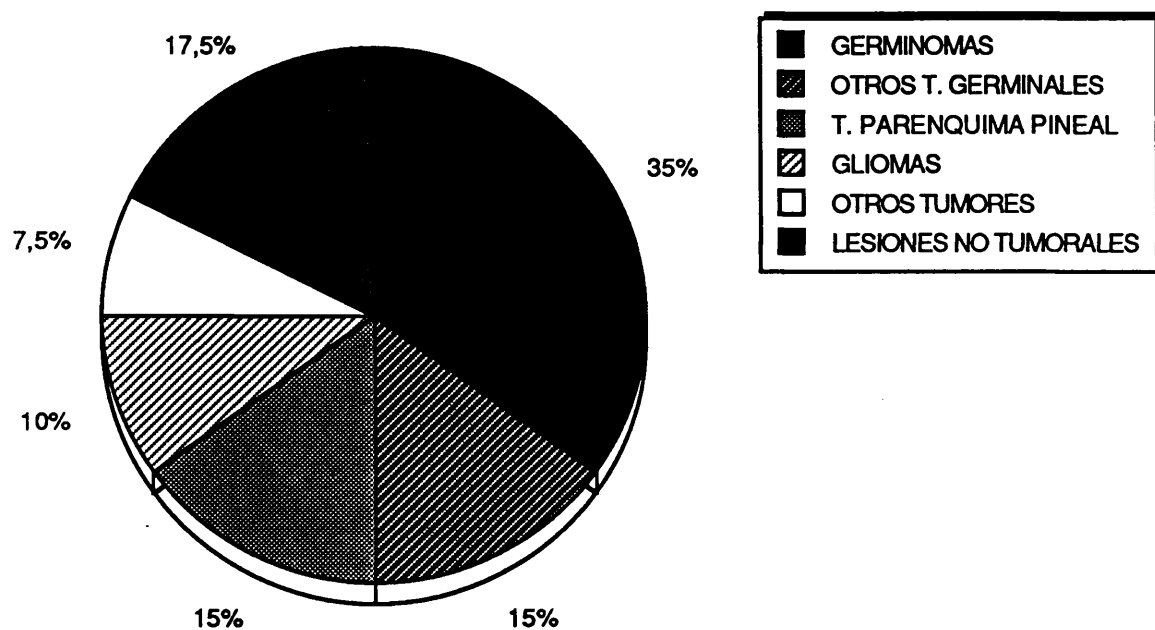
Si se analizan los 4 síndromes más peculiares de los procesos expansivos de la región pineal (Síndrome de Hipertensión Intracraneal, Síndrome ocular, Síndrome endocrinológico y Síndrome cerebeloso) en la totalidad de la serie, se obtienen los resultados que se muestran en la gráfica 13.



GRAFICA 13 : Porcentaje de casos que presentaban cada uno de los principales síndromes, en la totalidad de la serie.

En la gráfica 14 se muestran las lesiones que con mayor frecuencia presentaron un síndrome de hipertensión intracraneal:

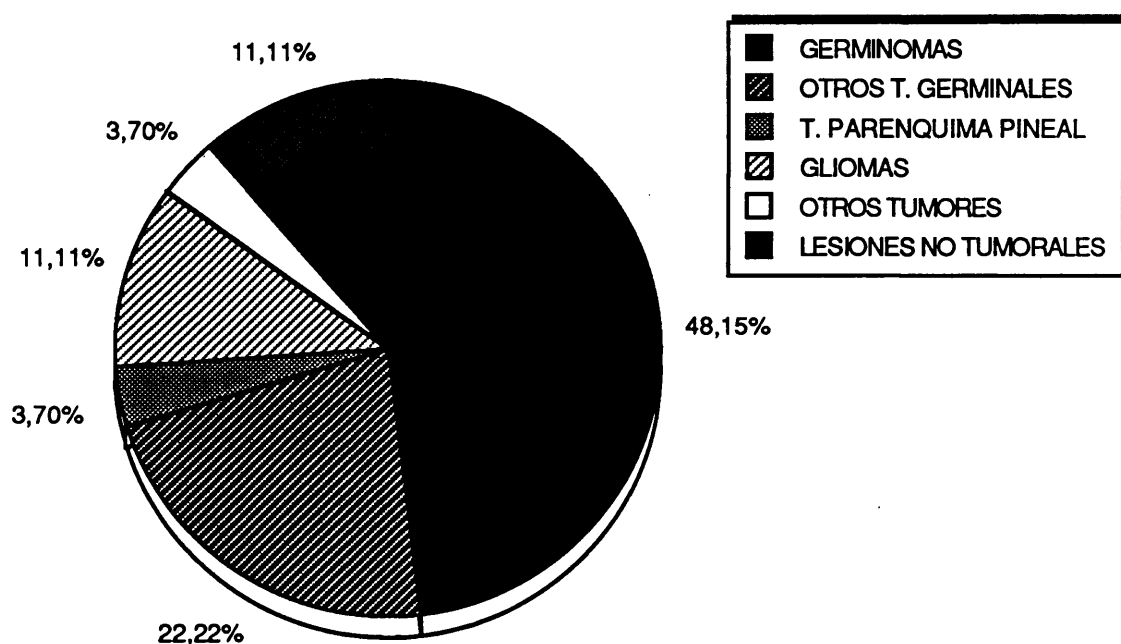
SINDROME DE HIPERTENSION INTRACRANEAL (Nº DE CASOS: 40)



GRAFICA 14.

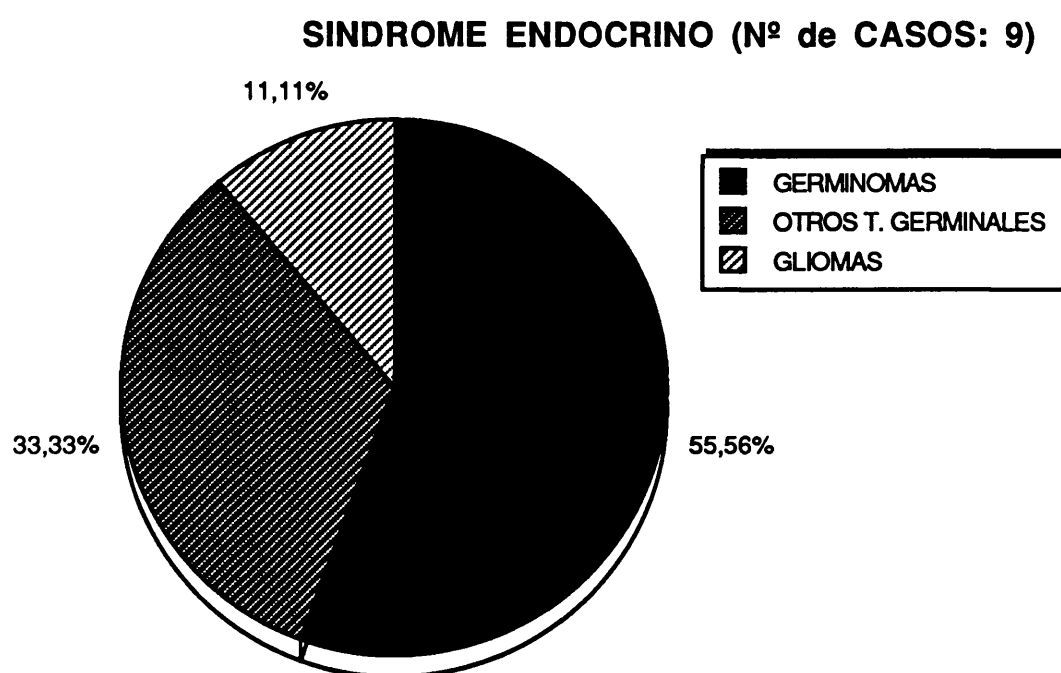
En cuanto a las alteraciones oculares, éstas estaban presentes en 27 casos de la serie, siendo mucho más frecuentes en los tumores de tipo germinal que en otras lesiones (gráfica 15).

SINDROME OCULAR (Nº de CASOS: 27)



GRAFICA 15.

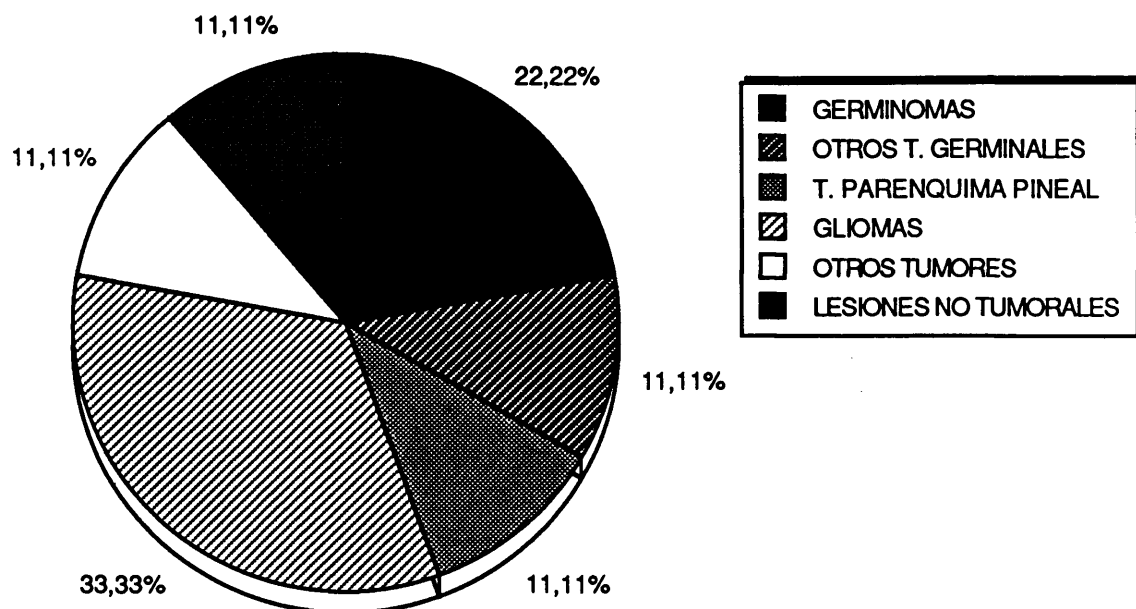
En cuanto a las alteraciones endocrinológicas, éstas estuvieron presentes en 9 pacientes de la serie, predominando la presencia de diabetes insípida o de pubertad precoz. Esta última estuvo relacionada con 2 casos de germinoma, 1 coriocarcinoma, y 1 carcinoma embrionario. En algunos pacientes coincidieron más de una alteración endocrinológica.



GRAFICA 16: Lesiones de la serie con alteraciones endocrinológicas

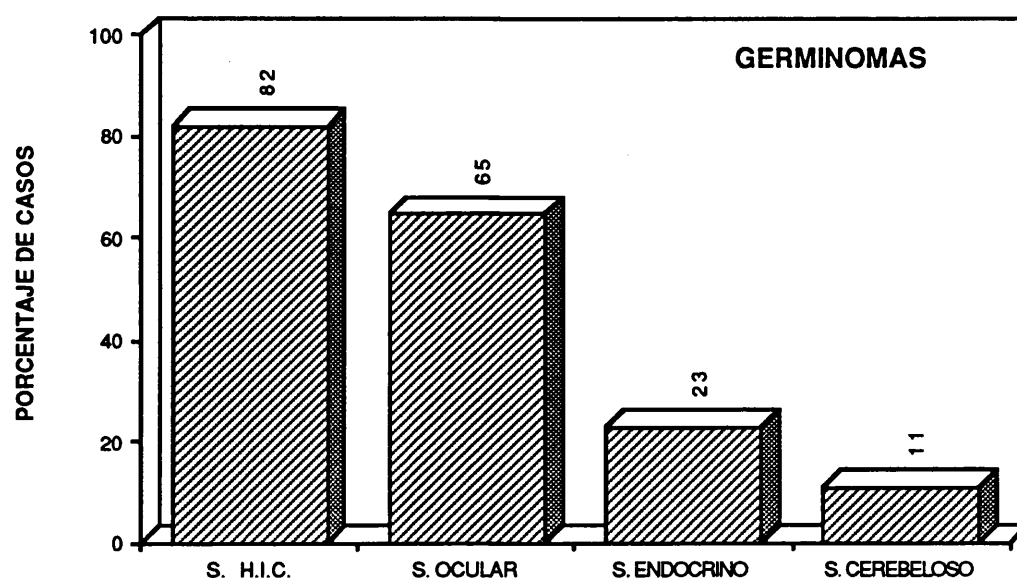
Los 9 pacientes (18 % de la serie) con manifestaciones propias de un síndrome cerebeloso fueron 2 germinomas, 1 teratocarcinoma, 1 pinealoblastoma, 2 astrocitomas, 1 glioblastoma, 1 metástasis, y 1 quiste aracnoideo. En general, correspondió a tumores de la vecindad, o con capacidad de infiltración del pedúnculo cerebeloso superior.

SINDROME CEREBELOSO (Nº de CASOS: 9)

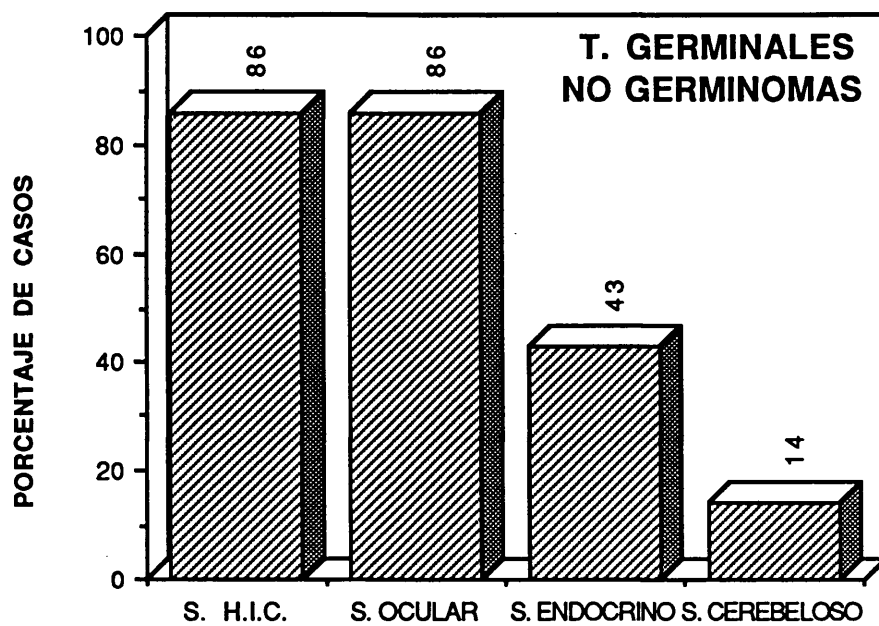


GRAFICA 17: Lesiones con un síndrome cerebeloso.

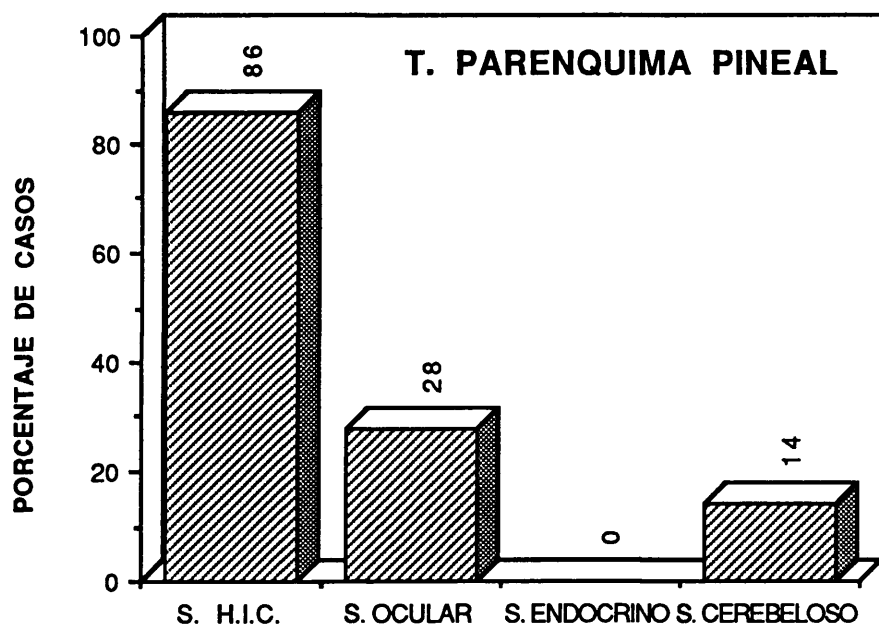
Si consideramos las lesiones más numerosas y significativas de nuestra serie, y hacemos un intento de interpretación de sus síntomas y signos clínicos, podemos obtener una serie de gráficas que muestran los porcentajes aproximados con que se presentan, en cada uno de estos grupos, los principales síndromes relacionables con un proceso expansivo de la región pineal.



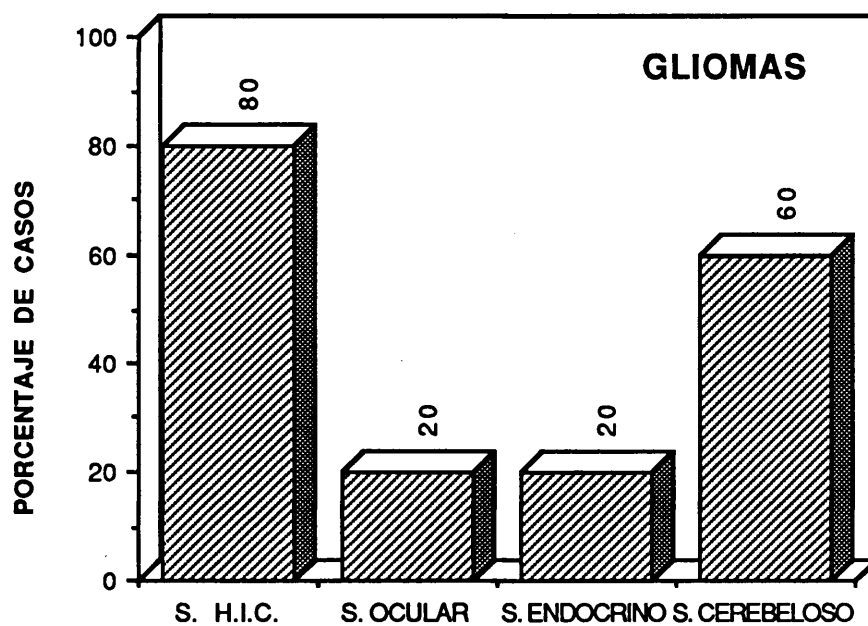
GRAFICA 18



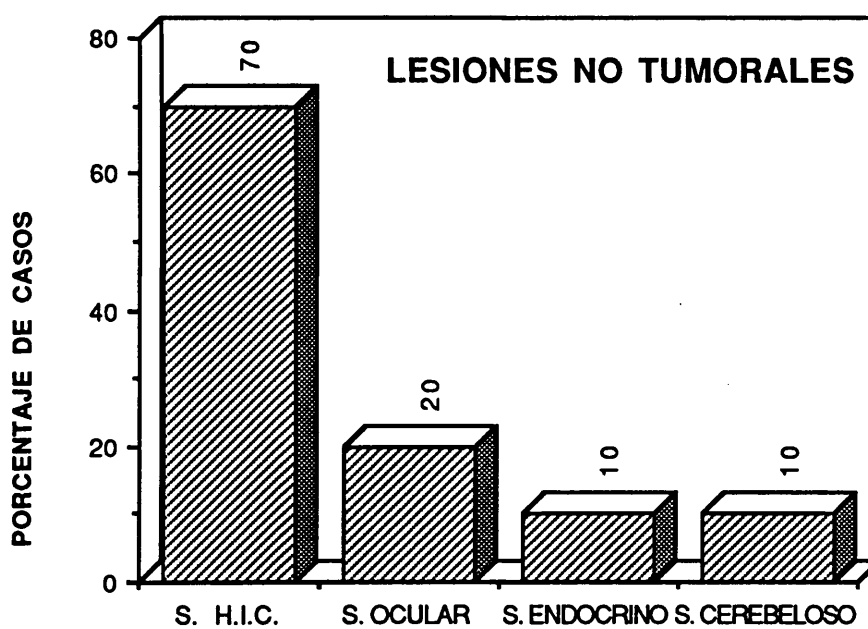
GRAFICA 19.



GRAFICA 20



GRAFICA 21



GRAFICA 22

IV.7. METODOS DIAGNOSTICOS

IV.7.a. ESTUDIO DE MARCADORES TUMORALES.

El estudio de marcadores tumorales (AFP y HGC en sangre y/o LCR) se realizó en 17 tumores de la serie. Estos tumores fueron 7 germinomas, 1 coriocarcinoma, 2 tumores del seno endodermal, 1 teratoma, 1 quiste epidermoide (verosíblemente componente de un tumor germinal mixto), 2 pineocitomas, 2 astrocitomas y 1 glioblastoma.

Los resultados se muestran a continuación:

POSITIVIDAD:	AFP	HGC
<u>TUMORES GERMINALES</u>		
- Germinomas	0/7	0 / 7
- Ca. Embrionario	-	-
- Coriocarcinoma	0/1	1 / 1
- T. Seno Endodermal	2/2	0 / 2
- Teratoma	0/1	0 / 1
- Quiste epidermoide (?)	1/1	-
<u>TUMORES NEUROECTODERMICOS</u>		
- Pineocitomas	0/2	0 / 2
- Pinealoblastomas	-	-
- Astrocitomas	0/2	0 / 2
- Glioblastomas	0/1	0 / 1

Se consideró positiva la presencia de marcadores en 4 pacientes (23 % de los casos en que se realizó el estudio). Estos fueron: 1 caso interpretado como coriocarcinoma, en base a la elevación de HGC, y otros 3 supuestos tumores germinales, con elevación de AFP.

De los 3 casos con elevación de AFP, al menos 2 fueron catalogados como tumores del seno endodermal, mientras que en el tercero, el estudio necrópsico solo reveló un quiste epidermoide.

Puede observarse que los marcadores fueron negativos en todos los casos confirmados o considerados como germinomas.

En el caso catalogado como coriocarcinoma solo fue positiva la HGC, con valores mayores en LCR que en sangre (400 y 142 mU/ml respectivamente). Su posible interpretación como germinoma con áreas de coriocarcinoma será discutida más adelante.

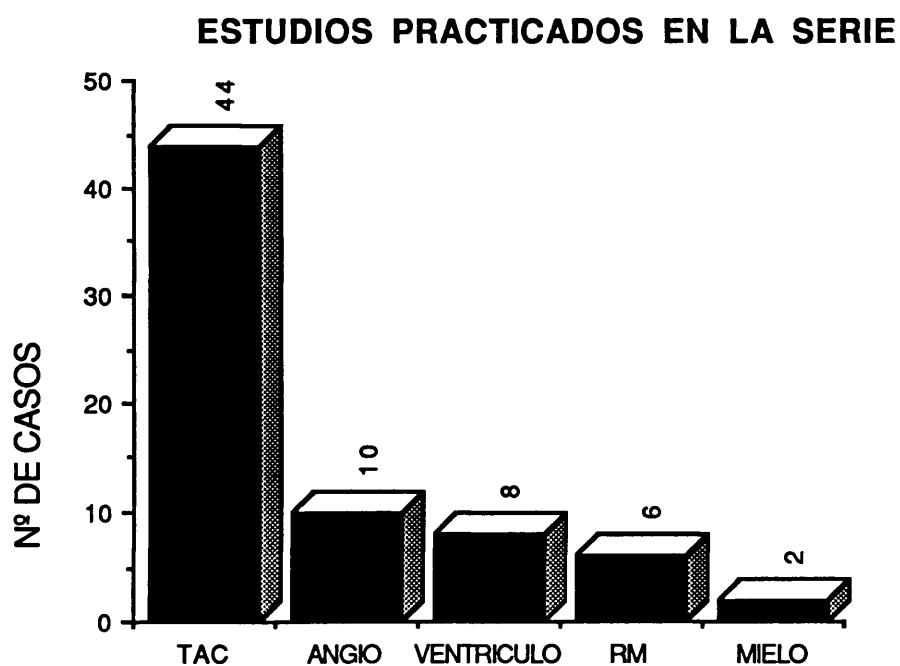
En los 2 casos considerados como tumor del seno endodermal, la HGC fue negativa, siendo en cambio positiva la AFP. En estos tumores se objetivó la disminución de AFP tras el tratamiento y su elevación con las recidivas.

El caso considerado como quiste epidermoide también será discutido posteriormente en cuanto a su interpretación como tumor germinal mixto. En cualquier caso, mostró elevación de AFP.

No se encontró positividad en ninguno de los restantes tumores en que se realizó estudio de marcadores (2 pineocitomas y 3 gliomas).

IV.7.b. DIAGNOSTICO RADIOLOGICO Y POR IMAGEN

En la gráfica 23 se muestra el número de casos de la serie que fueron sometidos a estudios de neumo o ventriculografía, mielografía, angiografía, TAC y RM. Es obvio que los casos estudiados antes de 1975, fecha en que comenzamos a contar con la TAC, fueron estudiados preferentemente con ventriculografía. Actualmente este método puede considerarse obsoleto y ha dejado paso a la TAC y RM.



GRAFICA 23.

Ventriculografía

Fue practicada en 8 casos, mostrando tan solo signos de hidrocefalia y una amputación de la parte posterior del III ventrículo. Como hemos señalado anteriormente esta exploración diagnóstica ha pasado a la historia de la Neurocirugía, por lo que no merece la pena insistir sobre los datos que proporciona.

Mielografía

Fue practicada en 2 casos de nuestra serie, en uno de ellos para valorar conveniencia de radioterapia sobre raquis y en otro caso para confirmar la siembra subaracnoidea de un pinealoblastoma. Hoy día esta técnica es ventajosamente sustituida, para estos fines, por la RM, por lo que tampoco insistiremos sobre ella.

Angiografía

Fue realizada en 10 casos de nuestra serie. Estos casos correspondían a 2 meningiomas (casos 3 y 30), 2 astrocitomas (casos 15 y 49), 2 hamartomas vasculares, correspondientes a 1 malformación arteriovenosa (caso 10) y a 1 cavernoma (caso 41), 1 tumor del seno endodermal (caso 18), 1 pineocitoma (caso 7), 1 teratoma (caso 48) y 1 glioblastoma (caso 21).

En todos los casos se demostraron desplazamientos característicos de los vasos arteriales y venosos, de mayor o menor magnitud, dependiendo del tamaño y de las características de cada lesión.

En cuanto a los teñidos angiográficos, éstos se consideraron significativos tan solo en uno de los meningiomas estudiados, en el teratoma bien diferenciado, en un probable tumor del seno endodermal y en un probable glioblastoma. El primero de ellos

mostró un teñido difuso en fase capilar, lo que, junto a la visualización de arterias tentoriales, estableció el correcto diagnóstico preoperatorio de la lesión. En el caso del teratoma, se objetivó un nódulo de vascularización patológica, con fístulas arteriovenosas. En el caso del tumor del seno endodermal, existía un importante teñido vascular que sugirió un diagnóstico de meningioma angioblástico, solo modificado tras la obtención de marcadores y en base a la respuesta mostrada a la radioterapia.

Los dos hamartomas vasculares en los que se realizó angiografía fueron una MAV y uno de los cavernomas de la serie. En la MAV, la arteriografía confirmó la naturaleza de la lesión, ya establecida por el estudio TAC, y en el cavernoma se objetivó un fino teñido en fase venosa tardía.

TAC

El estudio TAC fue realizado a 44 casos de la serie. Estos casos fueron 14 germinomas, 3 pineocitomas, 3 pinealoblastomas, 3 astrocitomas, 3 quistes aracnoideos, 3 cavernomas, 2 tumores del seno endodermal, 2 glioblastomas, 2 meningiomas, 2 metástasis, 2 quistes gliales, 1 teratoma, 1 coriocarcinoma, 1 quiste epidermoide, 1 cisticercosis y 1 MAV.

En la totalidad de los casos, además de mostrar la presencia o ausencia de hidrocefalia, permitió identificar la presencia de una lesión ocupante de espacio en la región pineal.

Los patrones de TAC obtenidos en los meningiomas, gliomas, metástasis, quistes aracnoideos o MAV, no difieren de los que son propios de estas lesiones en otras localizaciones intracraneales, por lo que estimamos de escaso valor hacer referencia a ellos y solo nos han planteado problemas de diagnóstico diferencial en nuestra serie en base a su peculiar localización.

En los cavernomas, el patrón TAC fue el de una masa discretamente hiperdensa, con leve refuerzo tras la administración de contraste, siendo este patrón igualmente análogo al que hoy día es perfectamente conocido para los angiomas cavernosos de otras localizaciones intracraneales.

En el caso de la cisticercosis se visualizó una lesión quística, sin captación de contraste, lo que, unido a la presencia de múltiples calcificaciones puntiformes en el parénquima cerebral, permitió establecer el diagnóstico.

Creemos oportuno, sin embargo, mostrar los resultados obtenidos en la TAC en el grupo de tumores germinales y en el grupo de tumores del parénquima pineal, así como en los 2 casos de quistes gliales, por su extraordinaria rareza.

Germinomas

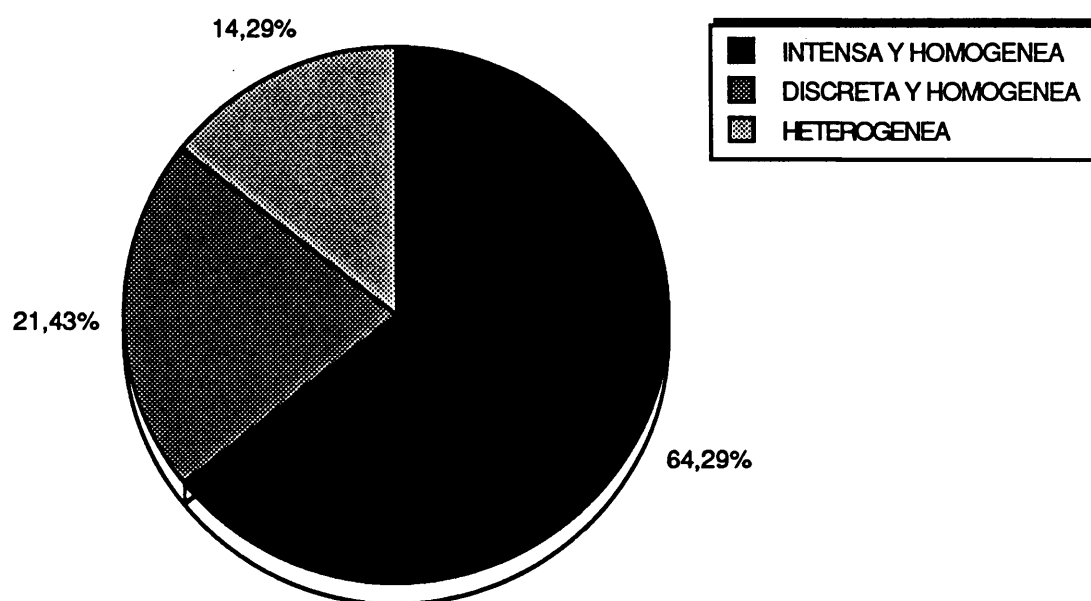
Fueron estudiados con TAC, 14 de los 17 casos de la serie. En la totalidad de ellos (100 %) se objetivó la presencia de hidrocefalia. En cuanto a las características y patrones densitométricos, se muestran a continuación:

- Masa hiperdensa: 14 casos (100 %)
- Captación de contraste: 14 casos (100 %)
- Captación intensa y homogénea: 9 casos (64.28 %)
- Captación discreta y homogénea: 3 casos (21.42 %)
- Captación irregular: 2 casos (14.28 %)
- Contorno regular de la lesión: 11 casos (78.57 %)
- Contorno irregular de la lesión: 3 casos (21.42 %)
- Calcificación globulosa pineal, englobada en el tumor: 6 casos (42.85 %).

Sgún estos datos, todos nuestros germinomas tenían hidrocefalia y se mostraban como lesiones hiperdensas que captan contraste. El

patrón de captación puede ser variable y se representa en la siguiente gráfica (gráfica 24), con sus porcentajes relativos:

TAC: PATRON DE CAPTACION DE CONTRASTE EN GERMINOMAS.



GRAFICA 24.

Tumor del seno endodermal.

Se han estudiado 2 casos con TAC. En los 2 casos había hidrocefalia y el patrón densitométrico ha sido similar en ambos. Eran hiperdensos, con captación homogénea e intensa de contraste. Su forma era irregular y en uno de los casos existía una lateralización discreta.

Coriocarcinoma.

Su patrón densitométrico era el de un tumor isodenso, con áreas de hipodensidad y calcificaciones. No mostró captación tras la administración de contraste.

Teratoma.

Era un tumor heterogeneamente hiperdenso, con bordes irregulares y calcificaciones en su interior. Tras el contraste, mostró una intensa captación, heterogénea.

Quiste epidermoide.

El tumor catalogado como quiste epidermoide y que verosíblemente correspondía a un tumor germinal mixto, como más adelante discutiremos, era isodenso y mostraba una captación homogénea tras la administración de contraste.

Pineocitomas

Se estudiaron con TAC 3 de los 4 de la serie. Todos ellos tenían hidrocefalia asociada. Dos de los casos se mostraron como tumores claramente quísticos, con una zona sólida en la parte posterior,

isodensa respecto del parénquima cerebral y que mostraba captación intensa y homogénea de contraste.

En los 2 casos existía una calcificación en la parte periférica del quiste, en forma de cáscara incompleta.

El tercer caso era isodenso, no presentaba calcificaciones y mostraba igualmente captación de contraste.

El 4º caso de nuestra serie corresponde a la época previa a la TAC y fue estudiado mediante ventriculografía. No obstante se observaban calcificaciones en forma de cáscara, sobre la región pineal y otras irregulares, verosíblemente dentro del tumor, en el estudio radiológico simple.

Pinealoblastomas.

Se estudiaron mediante TAC los 3 casos de la serie. En los 3 había hidrocefalia asociada.

Dos de los casos eran hiperdensos y el tercero isodenso. Los 2 hiperdensos mostraron, tras el contraste un patrón de captación intensa y discreta respectivamente. El caso que era isodenso mostró tras el contraste un patrón de captación discreta.

En uno de los casos se apreció la existencia de calcificaciones moteadas intratumorales.

En 2 de los casos se observó un borde irregular, sugerente de infiltración sobre estructuras vecinas.

Quistes gliales.

Los 2 casos de la serie fueron estudiados con TAC. Ambos presentaron hidrocefalia.

Los 2 fueron lesiones hipodensas, sugerentes de tumor quístico. En uno de los casos no se observó captación tras la administración de contraste, mientras que el segundo mostró un patrón de captación anular, de aspecto poliquístico.

En cuanto a tratar de resumir los diferentes patrones densitométricos de TAC, encontrados en la totalidad de la serie, creemos de escaso valor su análisis, dado lo heterogeneo de las lesiones estudiadas. No obstante, creemos oportuno hacer las siguientes observaciones:

- 1) Practicamente todos los tumores de la región pineal se manifiestan como lesiones hiperdensas, que captan contraste. Tan solo el coriocarcinoma de la serie, espontaneamente isodenso, no captaba contraste. Entre los tumores del parénquima pineal, 1 pineocitoma y 1 pinealoblastoma eran lesiones isodensas, pero ambas se reforzaban tras la administración de contraste.
- 2) Un patrón quístico (dejando aparte la imagen obvia presentada por los quistes aracnoideos) permite plantear un diagnóstico diferencial, según la experiencia de nuestra serie, entre un quiste parasitario, un quiste glial y un pineocitoma. Mientras que el primero no se refuerza por contraste, tanto los quistes gliales como los pineocitomas pueden mostrar un refuerzo tras la administración de éste.
- 3) Una imagen TAC de tumor quístico, con zona isodensa hipercaptante y calcificación periférica en cáscara, estuvo presente en 2 de los 3 pineocitomas estudiados, por lo que puede establecerse que su presencia es altamente sugerente de pineocitoma.
- 4) Un patrón TAC de tumor hiperdenso, con refuerzo tras el contraste y que engloba en su interior una calcificación más o menos globulosa, estuvo presente aproximadamente en el 50 % de nuestros germinomas. Por otra parte este patrón no fue visto en ningún otro

tipo de tumor, por lo que puede establecerse que su presencia es prácticamente diagnóstica de germinoma.

Resonancia Magnética.

Se estudiaron mediante Resonancia Magnética, 6 casos de la serie (2 pineocitomas, 1 teratoma, 1 quiste glial, 1 astrocitoma y 1 metástasis).

Tanto en los 2 pineocitomas como en el caso del quiste glial, la aportación más significativa de la RM, consistió en confirmar la naturaleza quística de las lesiones.

En el caso del teratoma, permitió diagnosticar la presencia de áreas hemorrágicas, necróticas y de tejido graso en el tumor, datos no previamente establecidos en base al estudio de TAC.

Por último, los datos aportados por la RM en el astrocitoma y en la metástasis de melanoma, no fueron significativamente diferentes de los proporcionados por la TAC.

IV.7.c. CITOLOGIA DE LCR

El estudio citológico de LCR fue hecho en 9 casos de nuestra serie, entre ellos 8 tumores germinales (5 germinomas, 1 coriocarcinoma, 1 teratoma y 1 quiste epidermoide, supuestamente componente de un tumor germinal mixto). El caso número 9 correspondió a un astrocitoma.

En ninguno de los casos se obtuvo un estudio citológico positivo.

IV.7.d. ESTUDIOS ANATOMOPATOLOGICOS.

En 31 casos de nuestra serie se obtuvo suficiente material para realizar un estudio histológico de las diferentes lesiones. El tejido se obtuvo por medio de intervención quirúrgica en 29 casos y en 2 mediante necropsia.

Los casos estudiados histológicamente fueron:

- Germinomas: 7 casos
- Pineocitomas: 4 casos
- Pinealoblastomas: 3 casos
- Astrocitomas: 3 casos
- Cavernomas: 2 casos
- Quistes gliales: 2 casos
- Quistes aracnoideos: 2 casos
- Meningiomas: 2 casos
- Teratoma: 1 caso
- Teratocarcinoma: 1 caso
- Carcinoma embrionario: 1 caso
- Quiste epidermoide (?): 1 caso
- Glioblastoma: 1 caso
- Melanoma: 1 caso

La histología de las diferentes lesiones estudiadas no planteó problemas de diagnóstico.

Como hallazgo valorable, en el estudio inmunohistoquímico de los tumores germinales, cabe señalar la presencia de nidos de células con reacción positiva a la HGC y a la AFP en el carcinoma embrionario. Su posible correlación con una liberación de HGC o AFP a sangre o LCR no pudo establecerse, por corresponder este tumor a una época en que aún no disponíamos de las técnicas de laboratorio para estudio de marcadores.

En el resto de los tumores germinales, incluidos germinomas, que fueron estudiados desde el punto de vista inmunohistoquímico, no se encontró positividad para AFP, HGC, PGA, S-100 o ENS.

Al menos en 3 de los 4 pineocitomas estudiados observamos signos de diferenciación neuronal, evidenciados por la presencia de grandes rosetas, con centro fibrilar (rosetas pineocitomasas) y por la ocasional visualización de células de aspecto neuronal, con la técnica de impregnación argéntica de De Girolami.

En los 3 casos estudiados por medio de microscopía electrónica, se observaron, en el citoplasma y prolongaciones de algunas células, vesículas de contenido granular, de aspecto aminérgico.

En cuanto a la caracterización inmunohistoquímica de estos tumores, los resultados obtenidos se describen a continuación:

Caracterización inmunohistoquímica de los pineocitomas.

La totalidad de los casos mostraron un patrón inmunohistoquímico análogo, que se resume en la positividad de prácticamente todas las células tumorales a la ENS y una variable positividad, generalmente en grupos celulares, a la proteína S-100. Esta positividad varió entre el 3 % y el 30 % de las células tumorales, según los casos.

En las zonas periféricas de los tumores estudiados, se apreciaron islas de células neoplásicas, identificadas por su positividad a la ENS, infiltrando el tejido cerebral adyacente.

La PGA fue positiva en células aisladas, en todos los casos. La localización de estas células fue generalmente en los septos conectivos del tumor y en la zona periférica del mismo. Tan solo en un caso (caso 7) el número de células positivas a la PGA superó el 10 % de las células tumorales, en algunas áreas, interpretándose este hallazgo como expresión de una posible diferenciación astrogliar.

En 1 caso se observaron algunas células con positividad a la PBM, interpretadas como oligodendrocitos atrapados en el tumor.

En ninguno de los casos se objetivó positividad a la vimentina, a la proteína de neurofilamentos, a la AFP o a la HGC.

CARACTERIZACION INMUNOHISTOQUIMICA PINEOCITOMAS							
ENS	S-100	PGA	PBM	PNF	VIMENTINA	HGC	AFP
+++	+	±	±	-	-	-	-

En cuanto a la caracterización fenotípica de los linfocitos presentes en los germinomas, los resultados fueron los siguientes:

Caracterización fenotípica de los infiltrados linfocitarios en germinomas.

El estudio de microscopía electrónica, realizado en 2 germinomas de nuestra serie, nos permitió identificar los 2 tipos de células presentes en el mismo, mostrando las células tumorales, de mayor tamaño, un nucleolo de aspecto filamentoso, característico de las células germinales. Las células de menor tamaño fueron consideradas en su mayor parte como linfocitos T, en base a su aspecto ultraestructural.

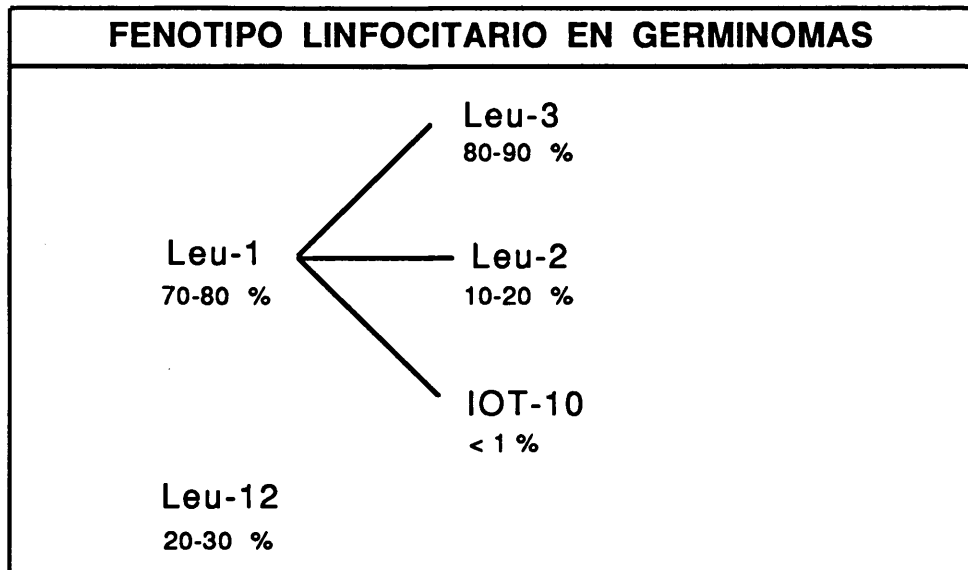
El estudio inmunohistoquímico, en vistas a una caracterización fenotípica de los linfocitos de estos tumores, fue realizado sobre 1 germinoma, en material de congelación, identificando los marcadores de superficie Leu-1, Leu-2, Leu-3 y Leu-12, y sobre la totalidad de los casos (7 germinomas), identificando el marcador de superficie IOT-10 de las células NK, sobre material incluido en parafina.

El estudio hecho en material de congelación mostró que alrededor del 70-80 % de los linfocitos corresponden al tipo T (Leu-1 positivos), mientras que entre el 20-30 % eran linfocitos B (Leu-12 positivos). Entre los linfocitos T, la mayor parte de ellos expresaban el antígeno Leu-3, lo que permite su caracterización como linfocitos auxiliares. Una menor proporción de los mismos expresaban el antígeno Leu-2, permitiendo esto caracterizarles como linfocitos de tipo citotóxico/supresor.

En cuanto a la presencia de células NK (IOT-10 positivas), éstas fueron detectadas en todos los germinomas estudiados, pero en escaso número, considerado siempre como inferior al 1 % de los linfocitos presentes en el estroma tumoral.

Aunque las células NK se observaron ocasionalmente en disposición perivascular, o en grupos de linfocitos, su distribución más característica fue entre las células tumorales, de mayor tamaño.

No se pudo encontrar una relación entre el número de células NK presentes en los germinomas estudiados, y la mayor o menor cantidad de células linfoides, demostrada en las preparaciones de hematoxilina-eosina.



IV.8. TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN LA SERIE.

Derivaciones para control de hidrocefalia.

Se colocaron en 33 pacientes de la serie, lo que representa el 66 % de los casos. La mayor parte de las veces se colocaron como paso previo a la cirugía, o para solucionar el síndrome de interferencia a la circulación del LCR, en pacientes susceptibles de beneficiarse de la radioterapia como modo inicial de tratamiento.

Cirugía directa a la lesión.

Se realizó en 29 casos de la serie (58 %), bien como planteamiento inicial de tratamiento o tras comprobar la falta de respuesta a la radioterapia.

Las vías de abordaje utilizadas han variado según la experiencia de los cirujanos y las distintas localizaciones tumorales. En cualquier caso, se realizó un abordaje por vía transcallosa en 16 ocasiones, por vía supracerebelosa en 9 ocasiones y por vía occipital transtentorial en 4 ocasiones.

La mortalidad quirúrgica asociada a estas intervenciones se sitúa en torno al 10 % para la totalidad de la serie (10.7 %). Estos casos correspondieron a 1 cavernoma intervenido por vía supracerebelosa y a 2 germinomas, intervenidos por vía transcallosa.

La cirugía directa a la lesión, planteada tras fallo de un tratamiento de prueba con radioterapia, fue efectuada en 6 ocasiones (2 pineocitomas, 1 astrocitoma, 1 glioblastoma, 1 cavernoma y 1 quiste glial), con una mortalidad, para este subgrupo de pacientes, del 16.6 %, correspondiente al cavernoma anteriormente citado.

En el grupo más numeroso de la serie, que corresponde a los tumores clasificados como germinomas, se escogió una cirugía

directa, en lugar de radioterapia, en 6 casos (42.8 %), con una mortalidad del 33.3 % (2 casos).

Tratamiento con radioterapia.

De todos los pacientes de la serie, 30 recibieron radioterapia, en uno u otro momento de su curso evolutivo.

Como primera pauta de tratamiento (independientemente de la colocación de derivaciones para control de hidrocefalia) y con la sospecha de "tumor radiosensible", se administraron 2.000 rads de prueba a 22 casos, de los que respondieron 15 (interpretados 11 como germinomas, 2 como tumor del seno endodermal, 1 como coriocarcinoma y 1 que ha sido catalogado, en base a la necropsia, como quiste epidermoide, pero que tal vez deba ser considerado, como veremos más adelante, como tumor germinal mixto).

Seis de los 7 casos que no mostraron evidencia de respuesta, fueron intervenidos quirúrgicamente, correspondiendo a 2 pineocitomas, 1 glioblastoma, 1 cavernoma, 1 quiste glial y 1 astrocitoma.

En los tumores que respondieron a la pauta de prueba de radioterapia, se amplió ésta, hasta completar tratamiento, que consistió, como promedio en la administración de una dosis holocraneal de unos 4.000 rads, con sobredosificación sobre zona tumoral hasta alcanzar en ella 5.000-5.500 rads. En todos los casos se dieron dosis fraccionadas de 200 rads/día, 5 días por semana.

El raquis solo fue radiado en 5 ocasiones (2 casos interpretados como tumores del seno endodermal, con marcadores positivos (AFP), 1 germinoma y 2 pinealoblastomas, uno de los cuales desarrolló siembra aracnoidea en región lumbar 2 años después de la radiación profiláctica del raquis). En todos los casos, excepto uno que recibió 1.000 rads, la dosis sobre canal raquídeo fue de 1.200 rads. El pinealoblastoma que mostró siembra subaracnoidea espinal estuvo incluido en el grupo de 1.200 rads sobre raquis.

La radioterapia como tratamiento único (sin considerar la colocación de derivaciones) fue utilizada en 14 casos de nuestra serie (10 germinomas, 2 tumores del seno endodermal, 1 glioblastoma y 1 coriocarcinoma).

Como complemento a la cirugía de exéresis tumoral, la radioterapia se utilizó en 11 casos, que correspondieron a 4 germinomas, 3 pinealoblastomas, 2 astrocitomas, 1 glioblastoma y 1 teratocarcinoma.

Quimioterapia

En nuestra serie, tan solo 1 caso fue tratado con quimioterapia, utilizando la pauta de EINHORN (cisplatino, bleomicina y vinblastina), descrita en la introducción de nuestro trabajo, seguida de actinomicina D y ciclofosfamida. Este caso correspondió al posible tumor germinal mixto, en cuya necropsia solo se encontró tejido compatible con quiste epidermoide. En dicho paciente se objetivaron valores elevados de AFP en LCR y el encuadre anatomopatológico de este tumor será discutido más adelante.

IV.9. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DE LA SERIE.

En el periodo de seguimiento de los casos incluidos en nuestra serie, fallecieron 15 pacientes, 1 antes de intentar ningún tipo de tratamiento, correspondiente a un germinoma que desarrolló una hidrocefalia aguda, 3 como consecuencia de la cirugía (2 germinomas y 1 cavernoma) y 11 como consecuencia del curso evolutivo de su enfermedad.

El análisis de la supervivencia, según las diferentes lesiones se describe a continuación:

Las lesiones no tumorales puede considerarse que se curaron con la intervención quirúrgica (exceptuando 1 cavernoma que falleció como consecuencia de ésta).

Las dos metástasis de la serie fallecieron en el curso de los 3 meses siguientes al diagnóstico.

Los dos gliomas malignos, fallecieron en el curso de los 6 meses siguientes al diagnóstico.

Los dos meningiomas de la serie se consideran curados y sin evidencias de recidiva, con un periodo de seguimiento de 2 y 5 años, hasta el momento actual.

Los dos astrocitomas benignos se encuentran bien, con un periodo de seguimiento de 2 y 10 años respectivamente.

En cuanto a los germinomas, hemos de repetir el hecho de que 1 falleció antes de todo tratamiento, por un cuadro de hidrocefalia aguda y 2 fallecieron como consecuencia de complicaciones quirúrgicas. Los 14 restantes de la serie, todos ellos tratados con radioterapia, ya sea como único tratamiento, o como complementario a la cirugía, se encuentran asintomáticos en el momento actual, con un periodo de seguimiento mínimo de 2 años y máximo de casi 20 años (media de más de 8 años).

El teratoma bien diferenciado de la serie, se encuentra vivo, tras 2 años de seguimiento.

El caso interpretado como coriocarcinoma (sin confirmación histológica) se encuentra vivo tras 6 años de seguimiento.

Tanto el carcinoma embrionario como el teratocarcinoma, fallecieron aproximadamente 1 año después del diagnóstico.

Los dos casos interpretados como tumor del seno endodermal (sin confirmación histológica) se encuentran vivos, tras un seguimiento de 5 y 9 años, respectivamente.

Los tres pinealoblastomas de la serie fallecieron tras 3, 4, y 7 años de seguimiento, respectivamente.

De los cuatro pineocitomas de nuestra serie, perdimos el seguimiento a uno de ellos, aunque conocemos que estaba vivo y haciendo vida normal 7 años tras la cirugía. Los tres restantes se encuentran bien y sin signos de recidiva, con 3 años de seguimiento.



ICONOGRAFIA

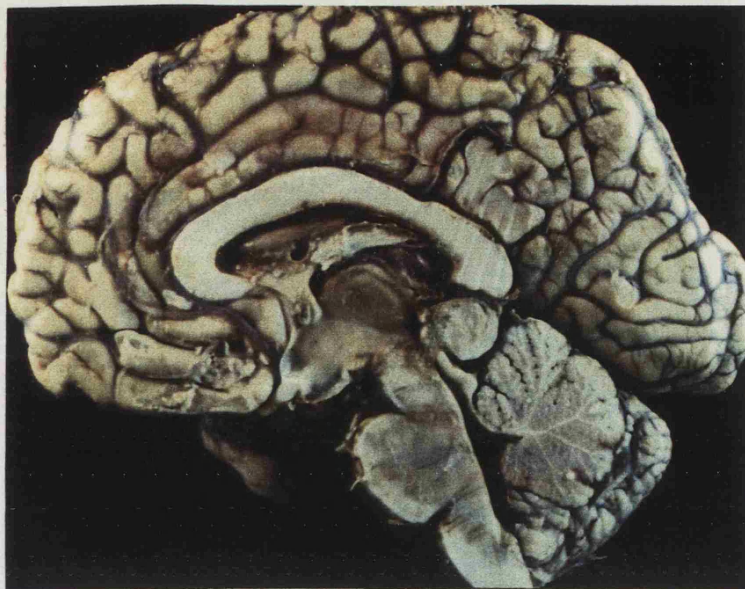


Fig. 1.- Ejemplo característico de un tumor pineal. Corresponde a la autopsia del caso 5.

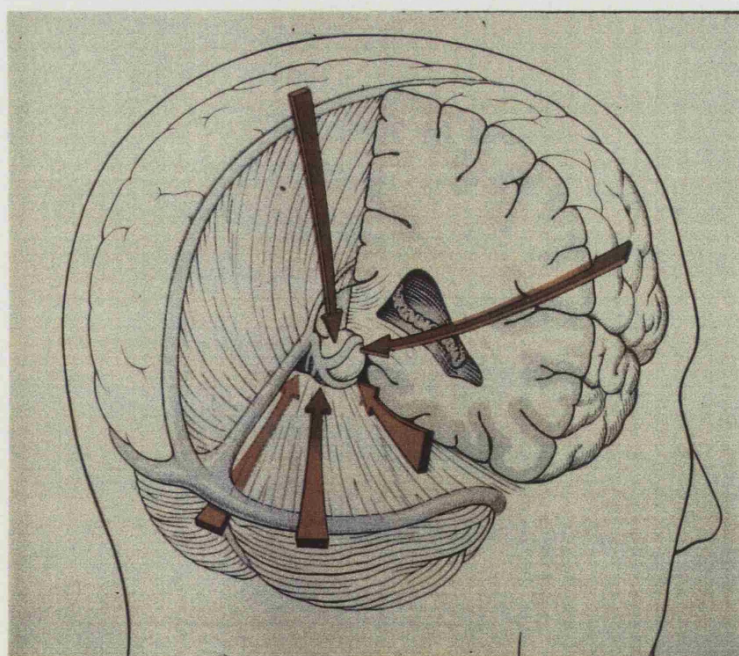


Fig. 2.- Diferentes vias de acceso a la región pineal.

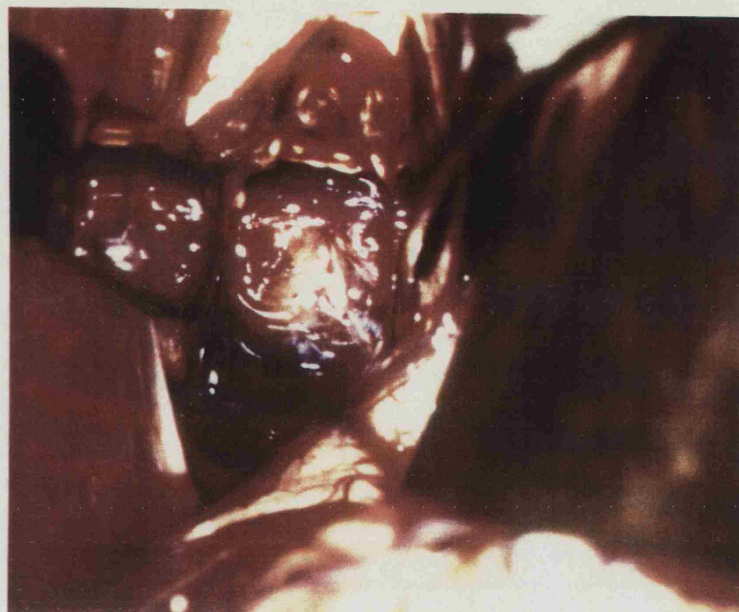


Fig. 3.- Exposición de un tumor pineal por vía transcallosa (caso 6).

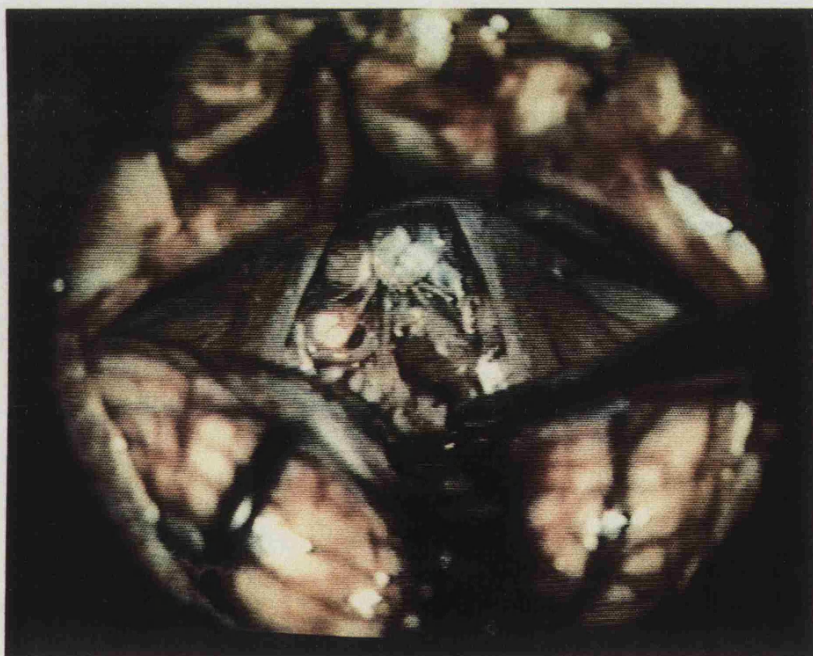


Fig. 4.- Exposición de un tumor pineal por vía supracerebelosa (caso 29).

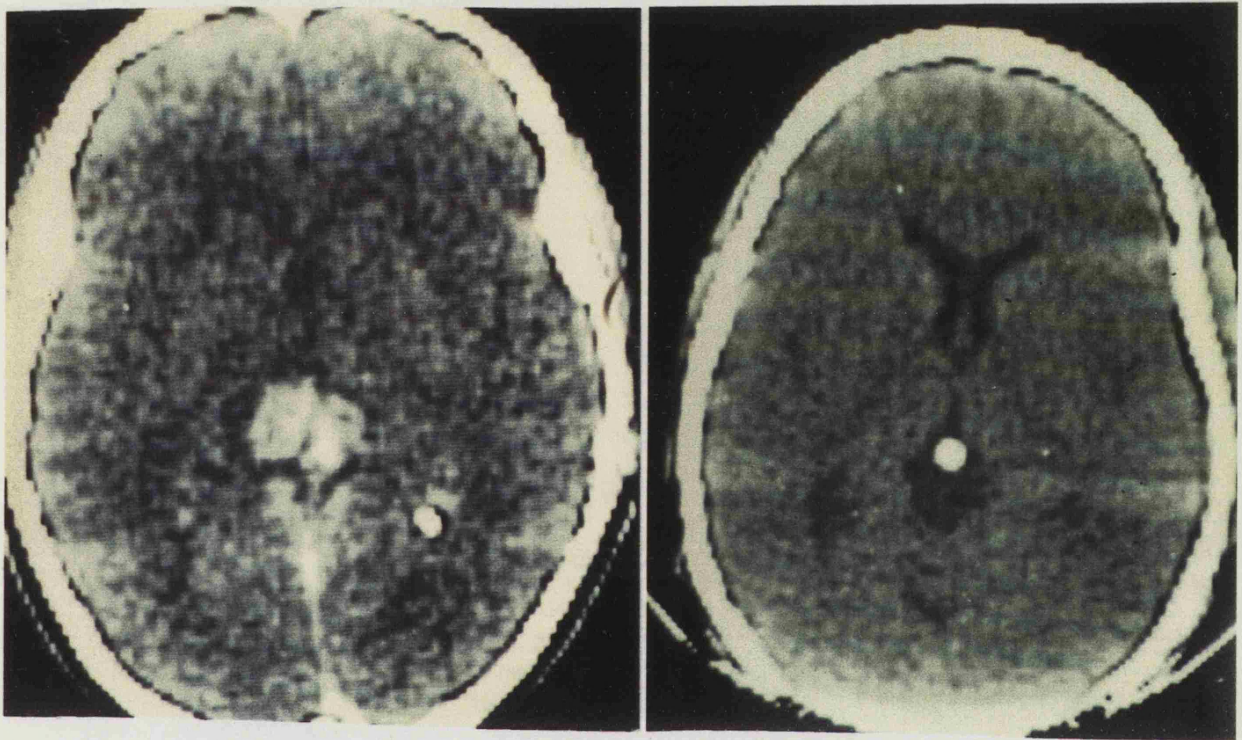


Fig. 5.- TAC, tras administración de contraste, en un germinoma de la región pineal. A la derecha, tras finalizar radioterapia. (Caso 12).

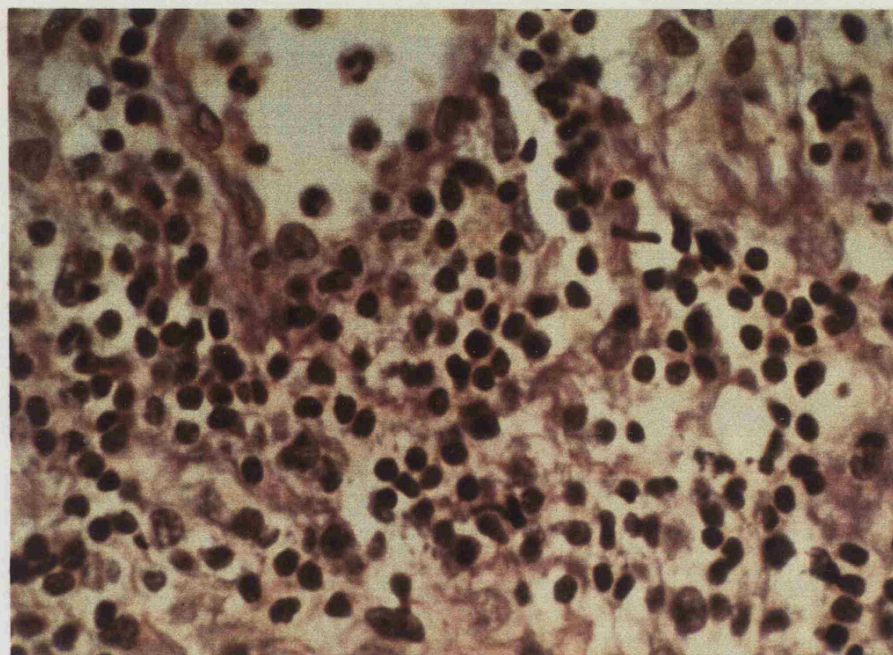


Fig. 6.- Histología de un germinoma. Se observan abundantes células linfoides entre las células tumorales. (Caso 6).



Fig. 7.- Microscopía electrónica de un germinoma. Se aprecian los linfocitos de tipo T y las células tumorales, con un nucleolo característico de las células germinales. (Caso 6).

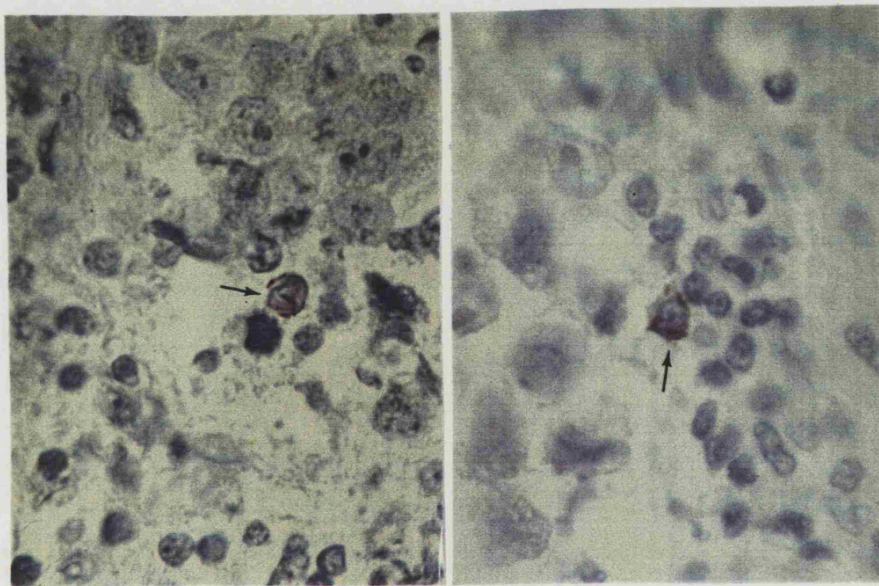


Fig. 8.- Células NK (IOT-10 +) en el seno de un germinoma de la región pineal (flechas). Caso 6.

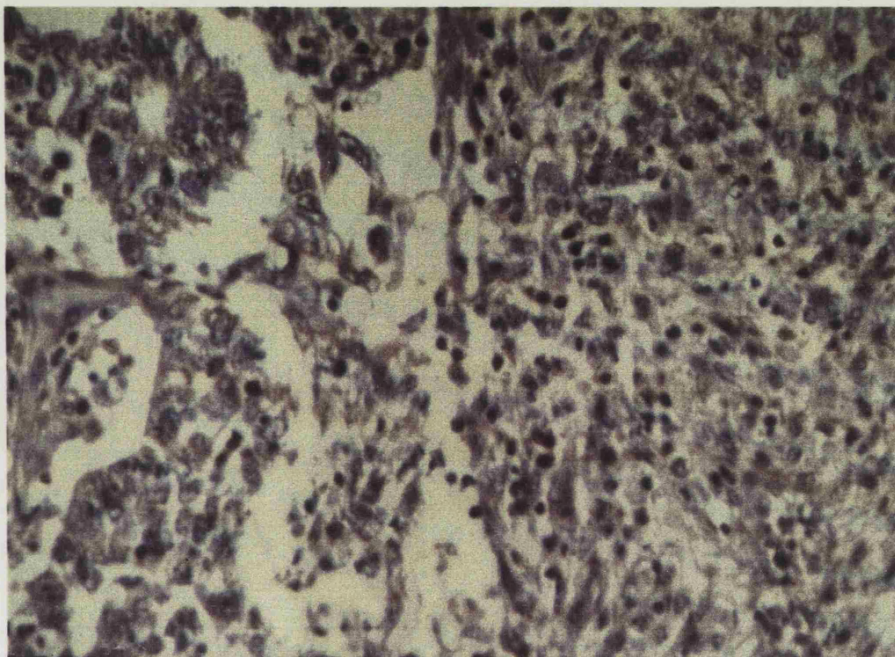


Fig. 9.- Aspecto histológico de un carcinoma embrionario.

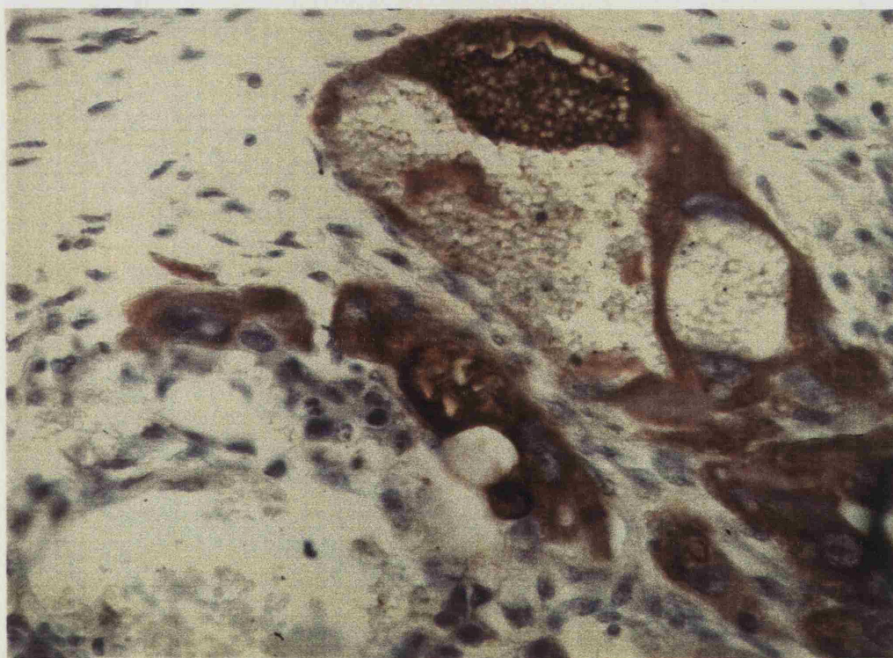


Fig. 10.- Area de coriocarcinoma (HGC +) en el seno de un carcinoma embrionario. Técnica PAP. Caso 8.

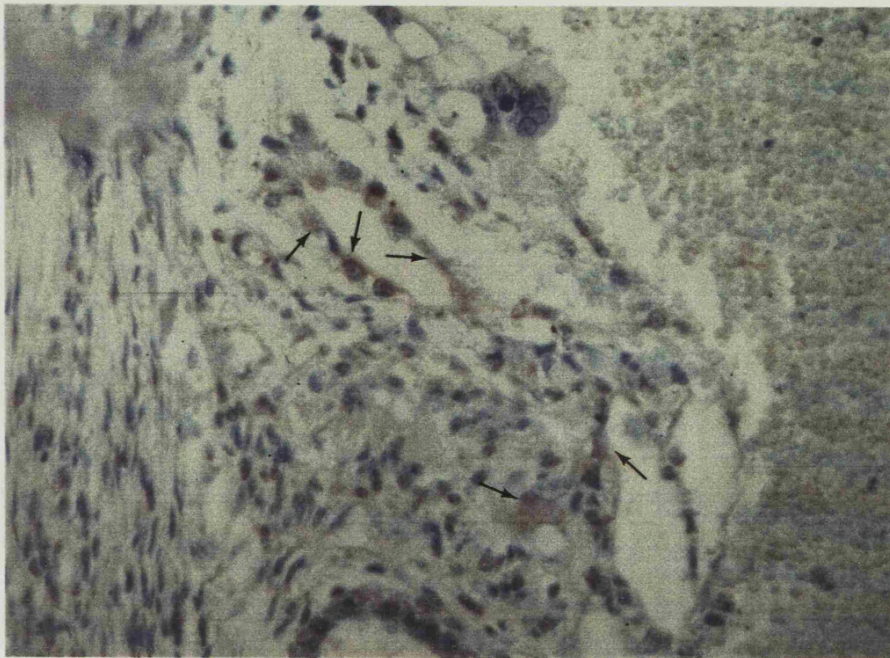


Fig. 11.- Células con reacción positiva a la AFP (flechas) en el seno de un carcinoma embrionario. Caso 8.

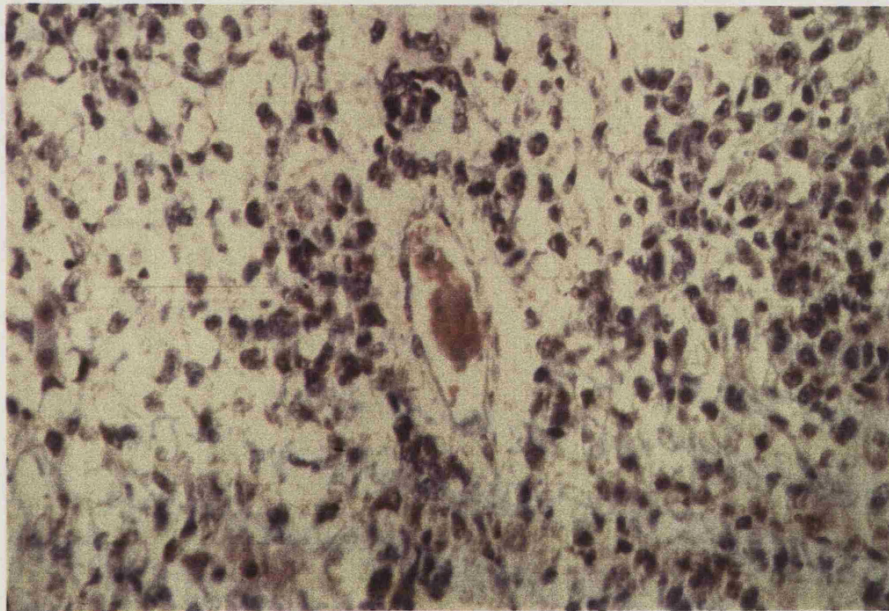


Fig. 12.- Histología de un tumor del seno endodermal, con los característicos cuerpos de Schiller-Duval.



Fig. 13.- Intensa vascularización patológica, en un probable tumor del seno endodermal o carcinoma embrionario (Caso 18).

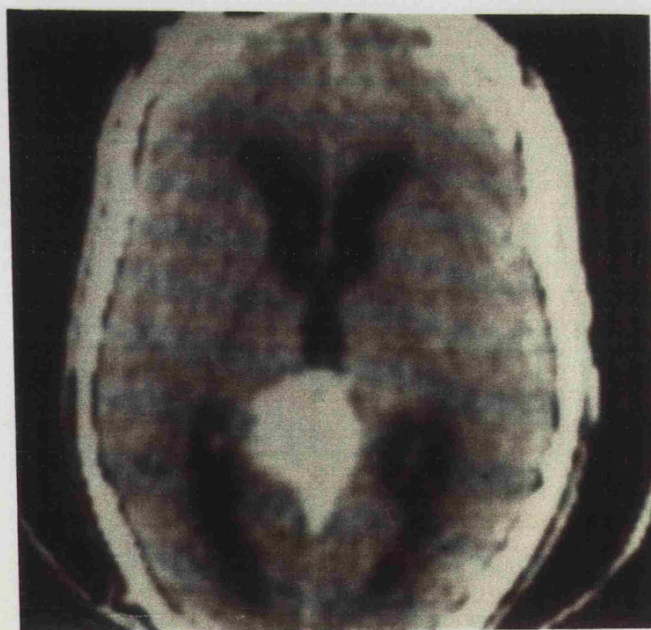


Fig. 14.- TAC, tras administración de contraste, en el caso anterior (caso 18).

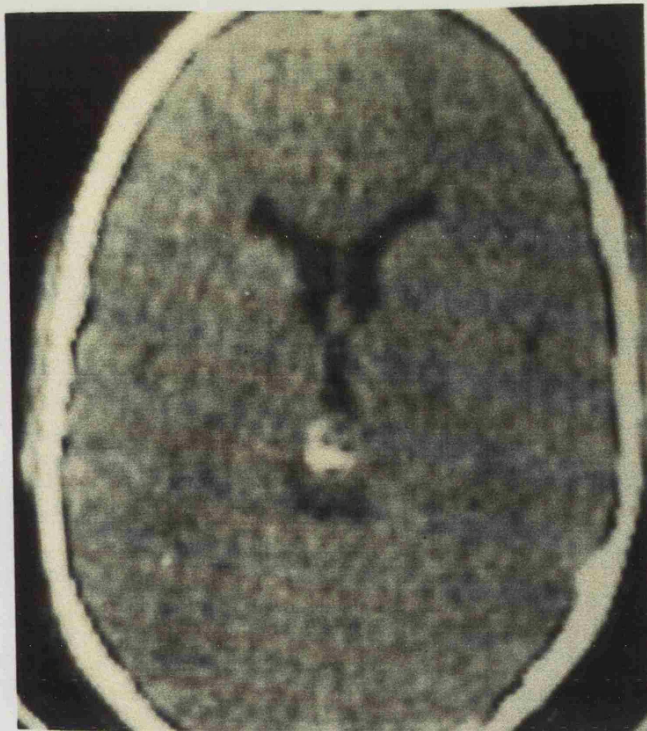


Fig. 15.- Imagen TAC de un coriocarcinoma o germinoma con secreción de HGC (Caso 25).



Fig. 16.- Imagen RM de un teratoma de la región pineal (Caso 48).

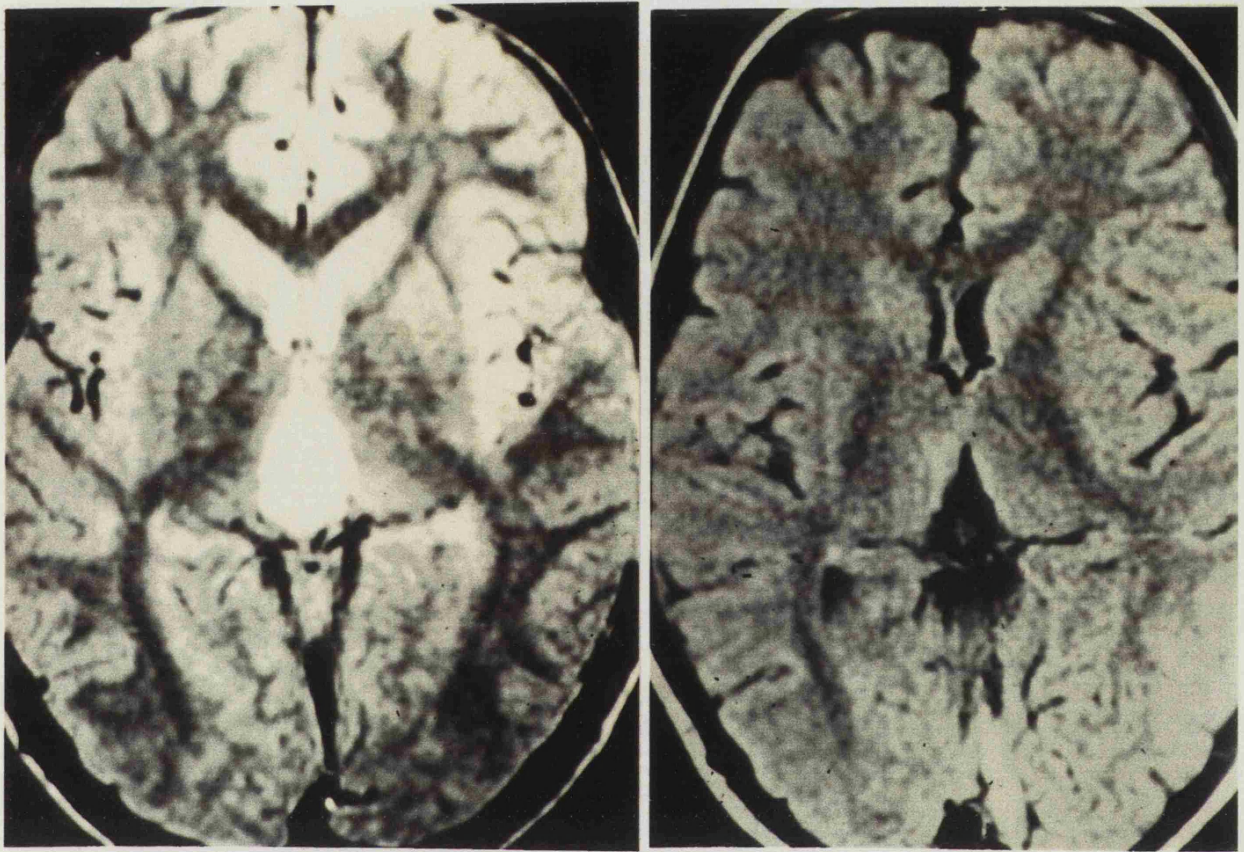


Fig. 17.- Imágenes de RM, antes y después de la extirpación de un pineocitoma.

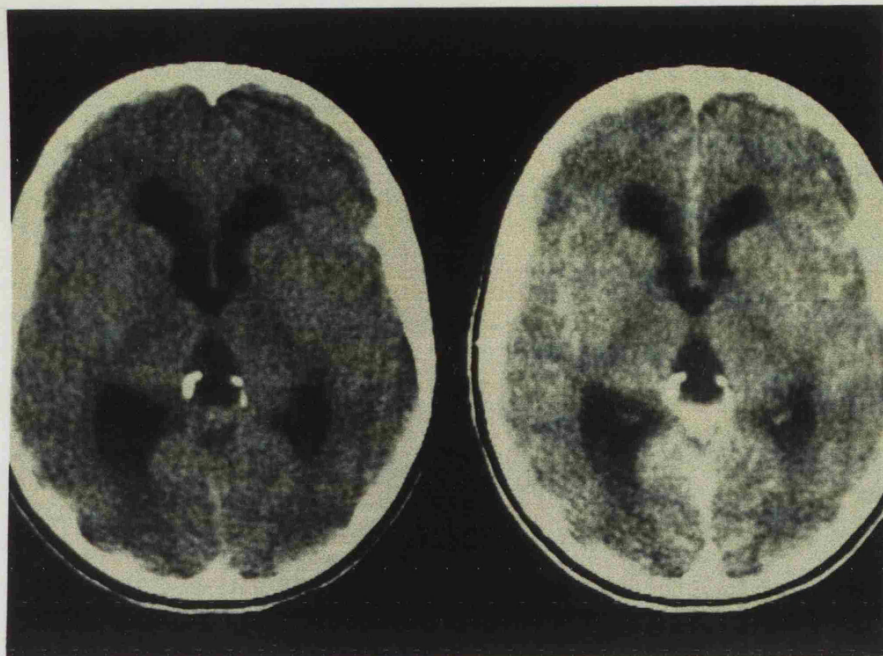


Fig. 18.- TAC de un pineocitoma quístico, antes y después de la administración de contraste.



Fig. 19.- Pieza de exéresis quirúrgica, correspondiente al caso anterior (Caso 29).

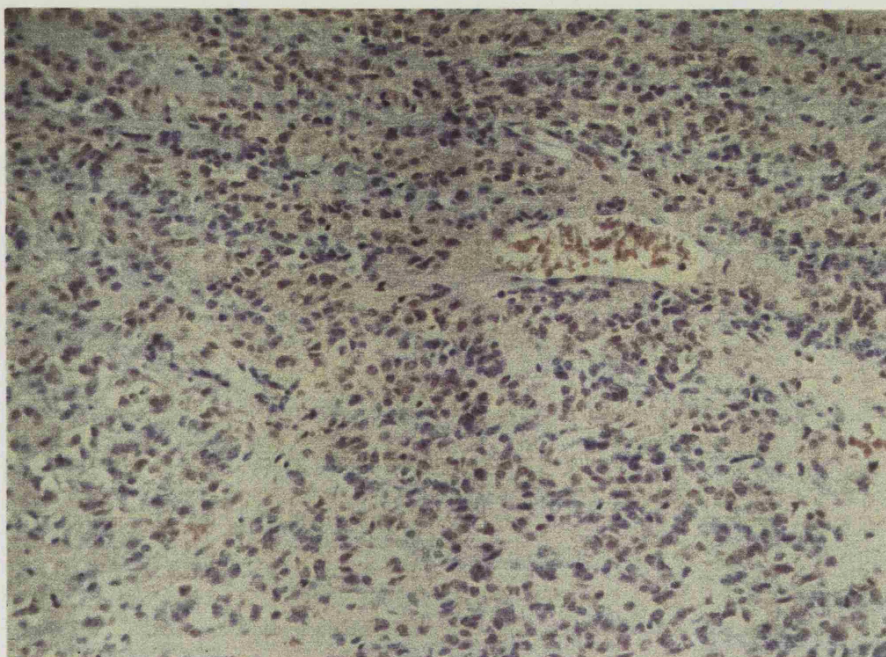


Fig. 20.- Panorámica histológica de un pineocitoma (Caso 29).

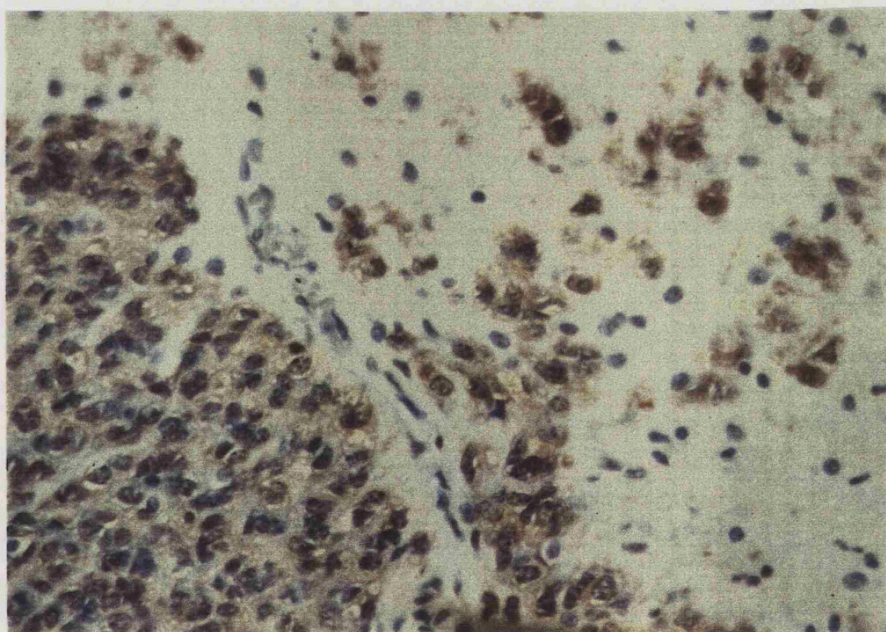


Fig. 21.- Positividad a la ENS en la totalidad de las células de un pineocitoma (Caso 29). Se observa la infiltración del tejido cerebral adyacente por las células tumorales.

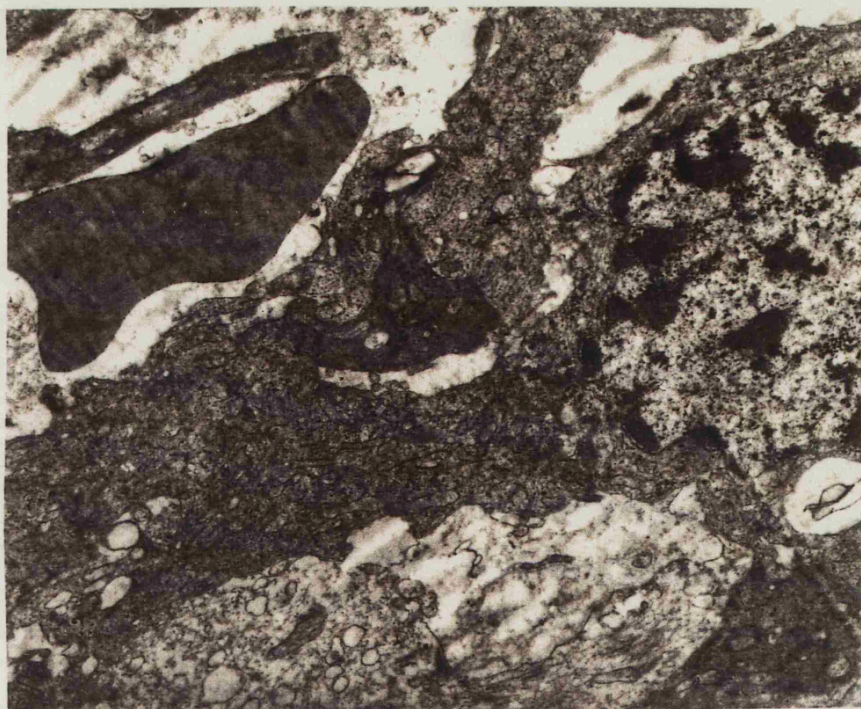


Fig. 22.- Imagen de Microscopía Electrónica de las células de un pineocitoma.



Fig. 23.- Vesículas granulares (flechas) en el citoplasma de las células de un pineocitoma. (Caso 29).

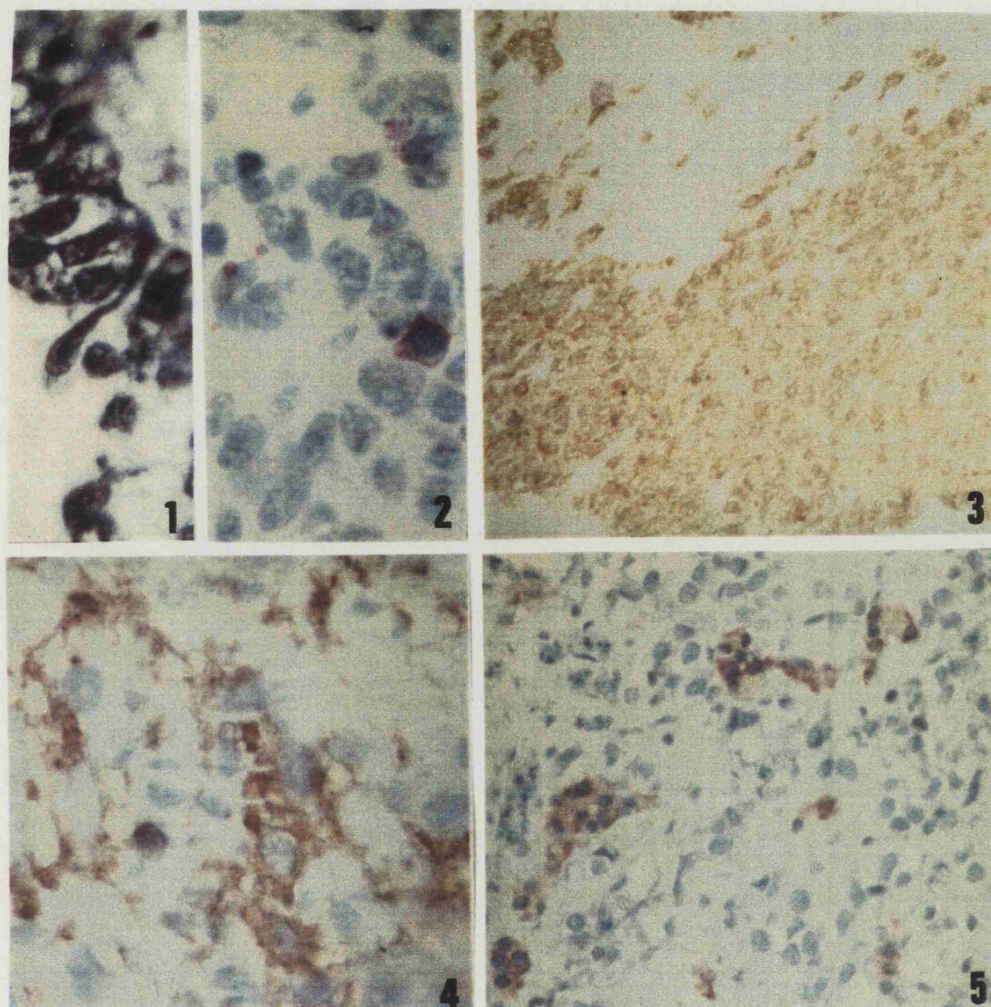


Fig. 24.- Aspectos histológicos e inmunohistoquímicos en los pineocitomas.

1: Impregnación de las células del tumor con la técnica de De Girolami. 2: Células de oligodendroglia, atrapadas en el tumor, con positividad a la PBM. 3: Células tumorales, positivas a la ENS (DAB). 4: Células positivas a la PGA, en un pineocitoma con diferenciación astrogliar. 5: Grupos de células tumorales, positivas a la S-100.

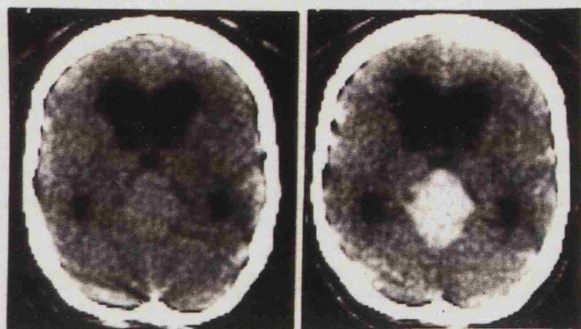


Fig. 25.- Imagen TAC, sin y con contraste, de un pinealoblastoma (Caso 39).

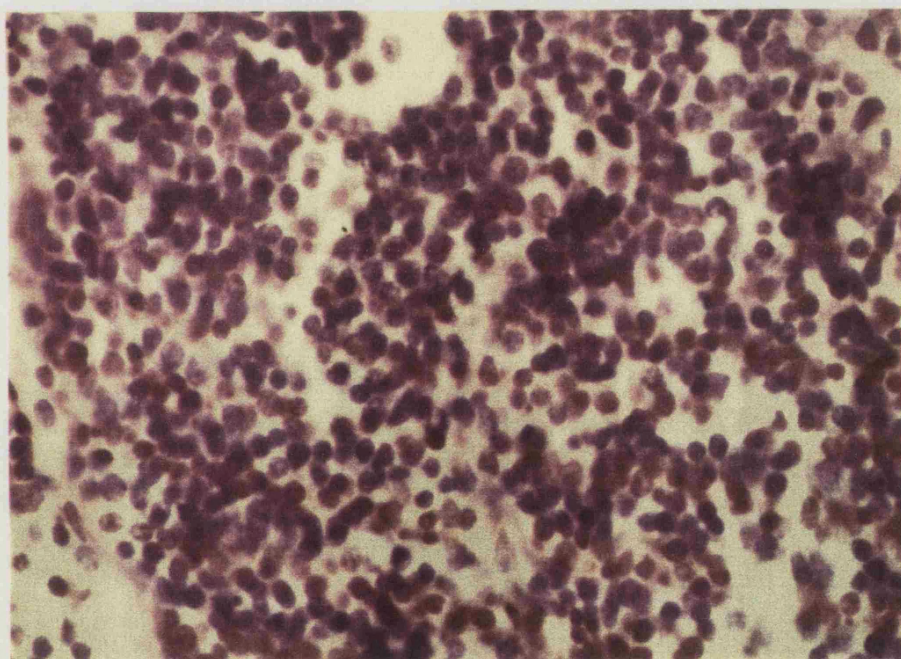


Fig. 26.- Aspecto histológico del pinealoblastoma de la figura anterior.

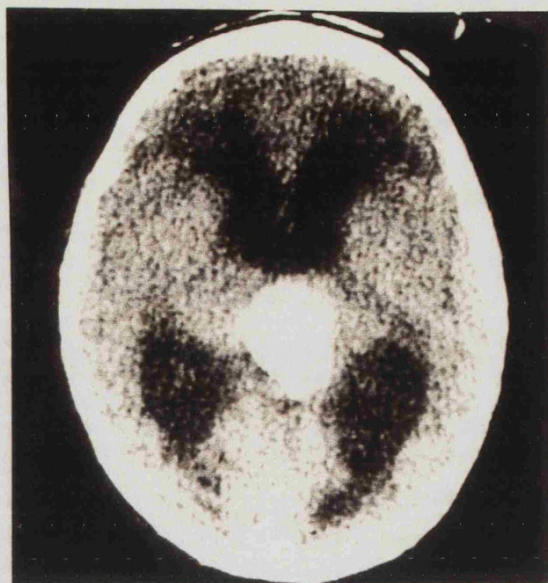


Fig. 27.- TAC, tras administración de contraste, de un astrocitoma benigno de la región pineal. (Caso 15).

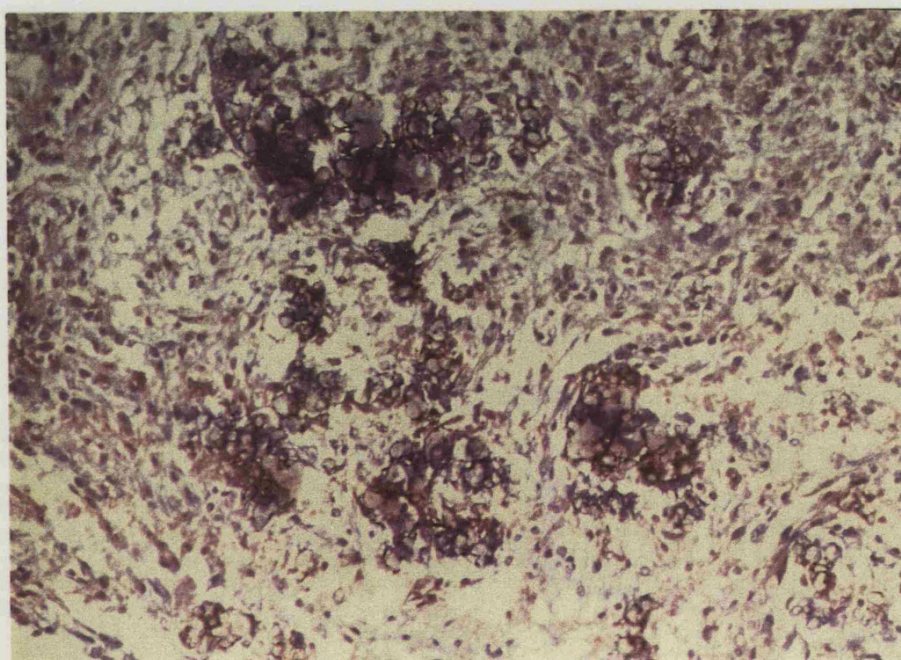


Fig. 28.- Imagen histológica del caso anterior. Astrocitoma I-II con abundantes calcificaciones.

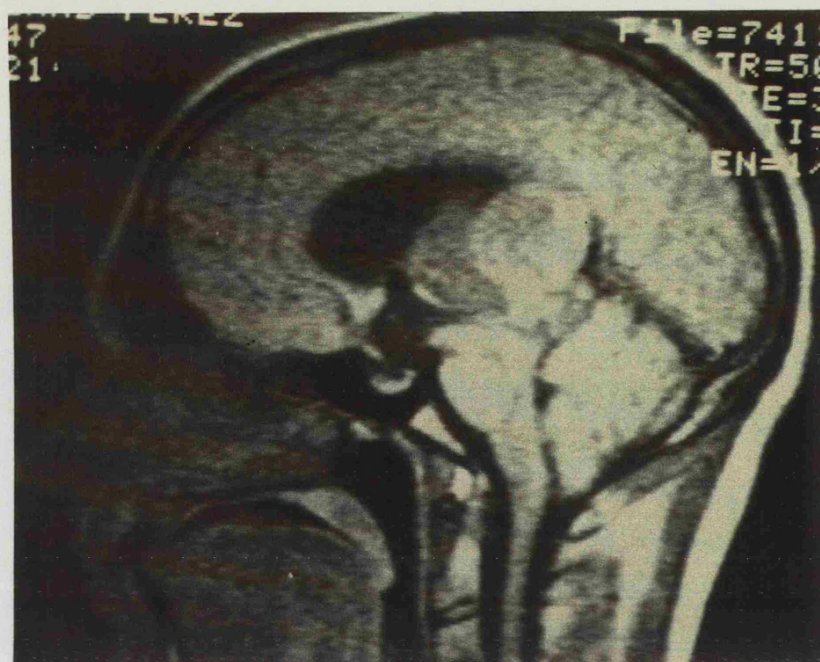


Fig. 29.- Imagen de RM de un astrocitoma benigno de la región pineal. (Caso 49).

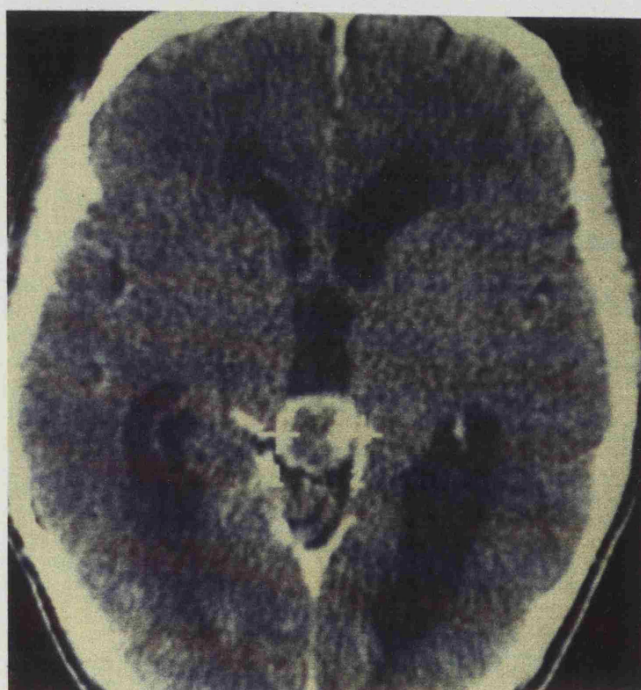


Fig. 30.- Aspecto TAC, tras administración de contraste, de un glioblastoma de la región pineal (Caso 46).

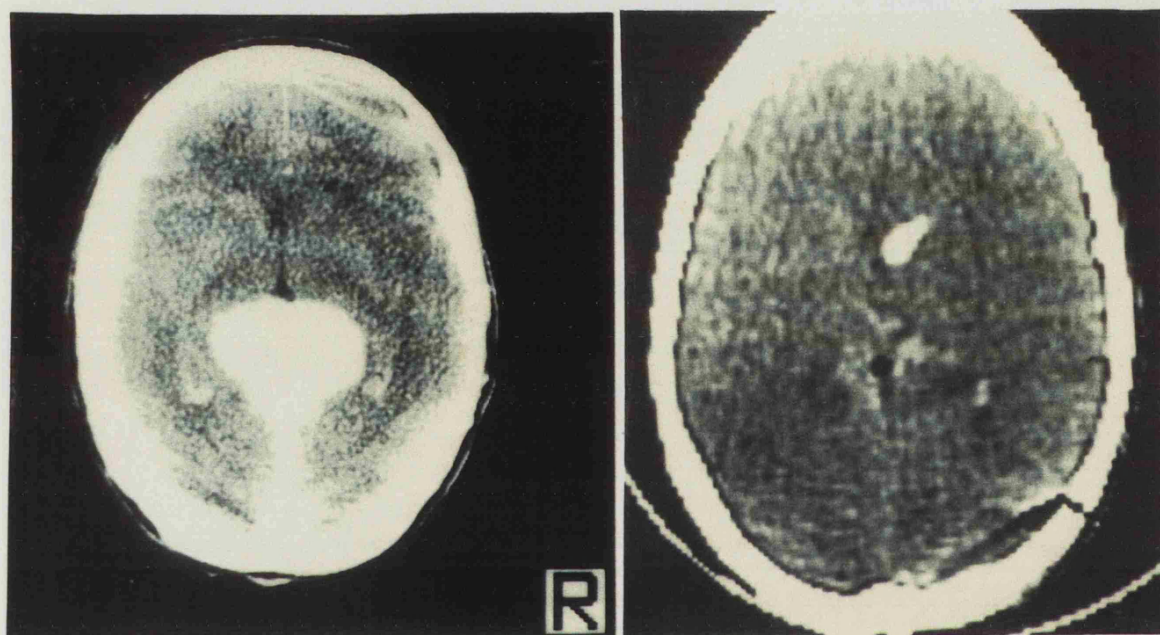


Fig. 31.- Meningioma de la región falcotentorial y zona pineal, antes y después de su extirpación quirúrgica. Ambas imágenes se obtuvieron tras la administración de contraste. (Caso 3).

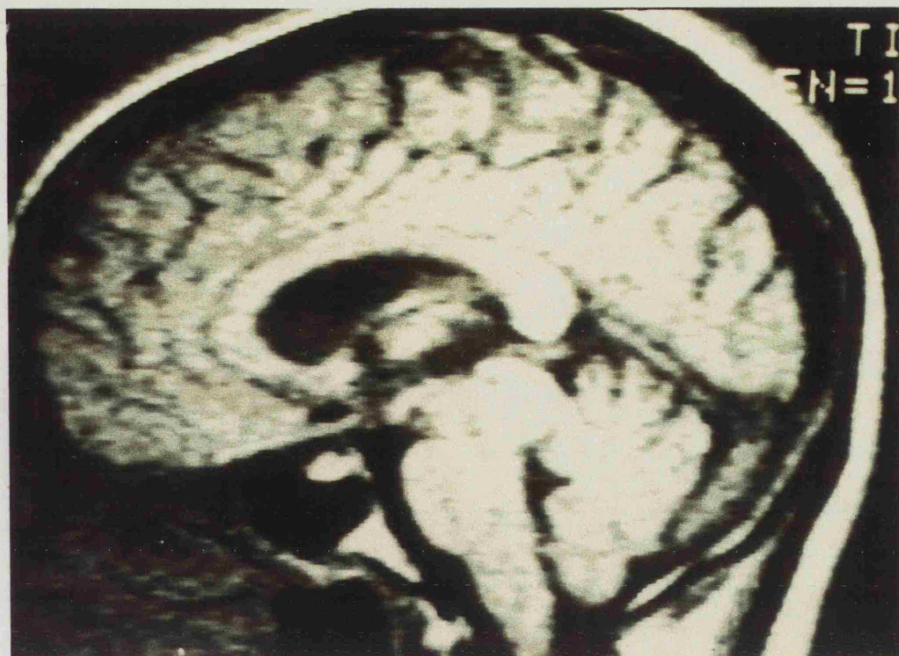


Fig. 32.- Imagen RM de una metástasis de melanoma sobre la región pineal (Caso 50).

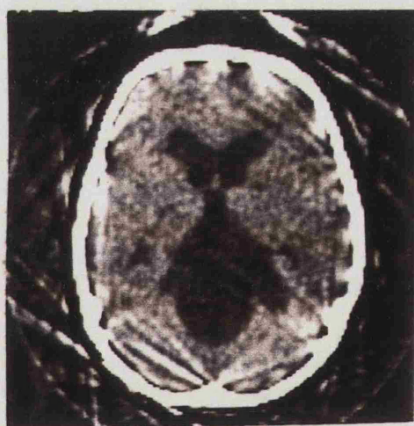


Fig. 33.- Imagen TAC de un quiste aracnoideo de la región pineal (Caso 4).



Fig. 34.- TAC, tras administración de contraste, de un quiste glial de la región pineal (Caso 20).

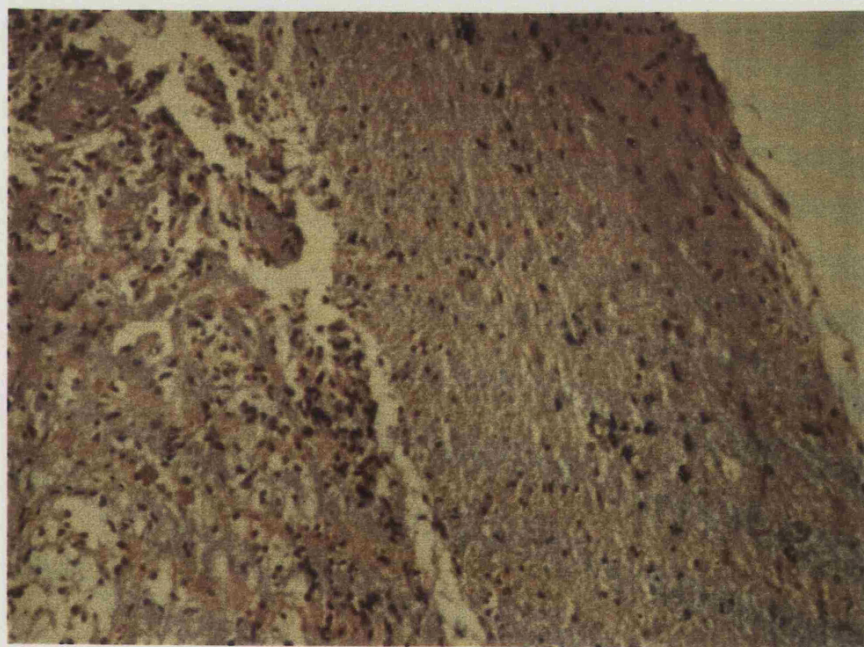


Fig. 35.- Imagen histológica del caso anterior. Se observa un revestimiento glial de la cavidad quística y, a la izquierda, tejido pineal.

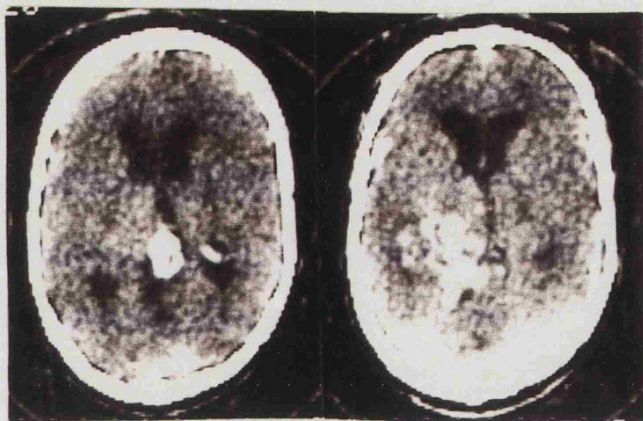


Fig. 36.- TAC, sin y con contraste, de una extensa malformación arteriovenosa de la región pineal, con zonas de calcificación. (Caso 10).

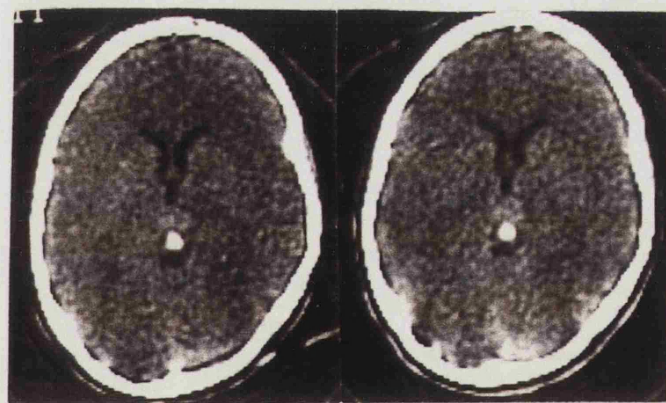


Fig. 37.- TAC, sin y con contraste, de un cavernoma de la región pineal. (Caso 41).

V. DISCUSSION

V.1. INCIDENCIA DE LOS TUMORES DE LA REGION PINEAL EN NUESTRO ENTORNO GEOGRAFICO.

La primera observación a comentar, en el análisis de la incidencia general de los tumores de la región pineal en nuestro medio, es que dicha incidencia parece ser relativamente alta, si tenemos en cuenta que nuestros casos han sido extraídos de una casuística cercana a los 5.000 procesos expansivos intracraneales.

Sin embargo, hay que valorar el hecho de que la incidencia de estos tumores en la casuística de la Clínica Puerta de Hierro es cercana al 10 % de los procesos expansivos intracraneales, mientras que la incidencia en la serie del Hospital Gregorio Marañón de Madrid es tan solo del 0.7 %.

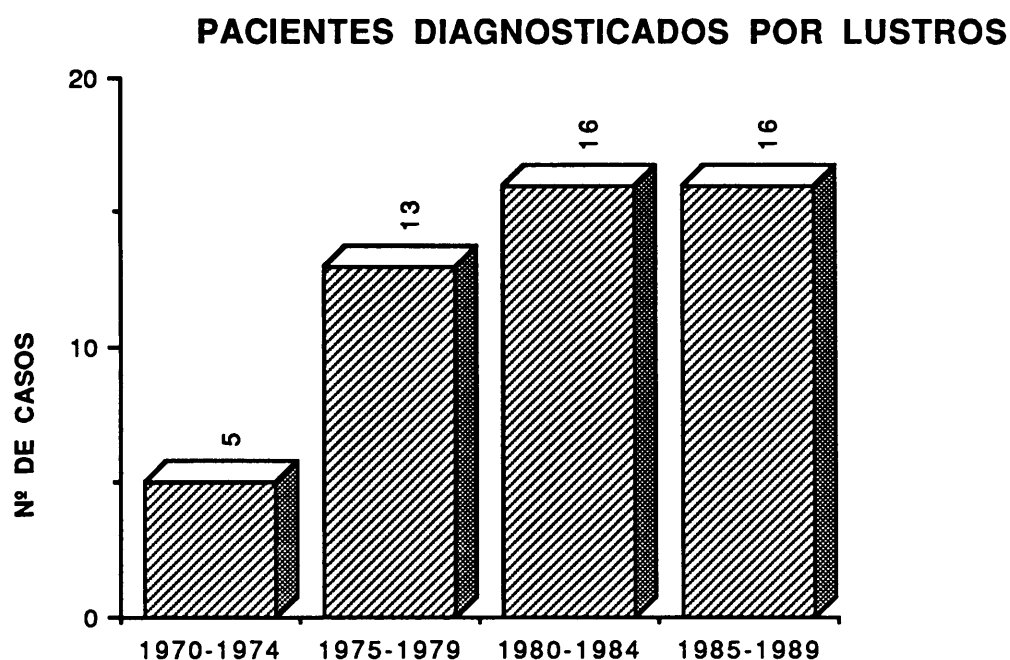
Teniendo en cuenta el prestigio que ha alcanzado en nuestro país el Servicio de Neurocirugía de la Clínica Puerta de Hierro, y que además funciona desde su creación como Servicio nacional de referencia, es lógico aceptar que el porcentaje de incidencia de tumores de la región pineal en dicho Centro no refleja la realidad.

Estimamos por ello más fiable la cifra de 0.7 %, recogida en el Hospital Gregorio Marañón. Este porcentaje se acerca, además, a los datos previamente publicados por OBRADOR y COLS., en 1976, que muestran una incidencia del 0.5 %.

Esta cifra del 0.7 %, que hemos aceptado, coincide en general con la ofrecida en las series occidentales, aunque es algo superior a la de autores como EARLE y COLS (1957), o RINGERTZ y COLS (1962), que encuentran cifras del 0.4 y 0.3 % respectivamente.

Creemos que estas mínimas diferencias, incluyendo la comparación con la serie de OBRADOR y COLS (1976), puede explicarse perfectamente por las facilidades diagnósticas que nos aporta, desde hace unos años, tanto la TAC como la RM, y que se traducen en un mayor número de pacientes diagnosticados.

Que esto es así se comprueba al analizar nuestra propia serie, ya que entre 1970 y 1974 tan solo diagnosticamos 5 procesos expansivos de la región pineal, mientras que entre 1975 y 1979 (contando ya con la TAC), se diagnosticaron 13 pacientes. Entre 1980 y 1984 se diagnosticaron 16 casos de nuestra serie y entre 1985 y 1989, hasta el momento de la recogida de nuestros datos, otros 16 casos (gráfica 25).



GRAFICA 25: Número de pacientes de nuestra serie que se diagnosticaron en periodos de 5 años. Estimamos que el mayor número de casos en los últimos años obedece a la utilización de la TAC.

V.2. CLASIFICACION ANATOMOPATOLOGICA DE LOS TUMORES DE LA REGION PINEAL.

Es bien conocido que las lesiones expansivas de la región pineal presentan una gran variedad anatomopatológica. Por otra parte, en base a consideraciones anatómicas y terapéuticas, tanto los tumores como otras lesiones no neoplásicas de la zona, se engloban dentro del término de procesos expansivos, incluyéndose además los procesos expansivos del mesencéfalo, especialmente del tectum.

Generalmente, el origen potencial de los tumores de la región pineal son las células de la glándula, incluyendo sus células gliales, las células germinales, el epéndimo del acueducto o del III ventrículo, la glia del mesencéfalo, estructuras derivadas de los vasos sanguíneos, o incluso el tejido conectivo y la aracnoides de la zona.

Durante mucho tiempo, los tumores de la región pineal se designaron como "pinealomas", término acuñado por KRABBE en 1923, y que sirvió luego para denominar el tumor más frecuente de esta localización, que hoy conocemos como germinoma, y que presenta una arquitectura característica, en mosaico, con dos tipos de células.

El primer teratoma bien definido de la región pineal, fue el descrito por WEIGERT en 1875, siendo ASKANAZY quien, en 1906, describe el primer coriocarcinoma en esta localización.

La clasificación de todos estos tumores comienza a perfilarse cuando HORRAX y BAILEY, en 1925, describen dos tipos de tumores de la región pineal, además de los teratomas. Al primero lo denominan "pinealoma de tipo espongiblastico", por su semejanza con el tumor conocido entonces como "espongiblastoma", de acuerdo con la clasificación de BAILEY y CUSHING (1925) . Este "pinealoma espongiblastico" sería designado por BAILEY y CUSHING, en 1926, como "pineoblastoma". Al segundo tipo de tumores pineales, lo

denominan HORRAX y BAILEY como "pinealoma de tipo adulto", pensando que estaba compuesto de células pineales parenquimatosas neoplásicas y células linfoides en un estroma fibrovascular.

Durante los años siguientes, se diferencian dos escuelas de pensamiento acerca de la naturaleza de estos "pinealomas".

Una de ellas estaba encabezada por GLOBUS y SILVERT (1931), quienes opinaban que las células de aspecto linfoide eran también neoplásicas, y consideraban el tumor como un teratoide autóctono, de origen bidermal. Esta opinión sería compartida también por ZÜLCH (1957), quien señala que ambos tipos celulares son neoplásicos y de origen en el parénquima pineal, proponiendo el término de "pinealoma anisomórfico".

La segunda escuela estaría representada por RUSSELL (1944), quien propone que el tumor de células grandes, esferoidales o poligonales, separadas por un estroma conectivo rico en linfocitos, debe ser considerado como un "teratoma atípico", término hoy día obsoleto. Admite, sin embargo, la presencia de un "verdadero pinealoma", compuesto por células pineales parenquimatosas, similar al espongiblastoma de HORRAX y BAILEY.

Fue FRIEDMAN en 1947, quien señala la similitud histológica entre los tumores más frecuentes de la región pineal y el seminoma testicular, introduciendo así el término de "germinomas".

Podría suponerse, por tanto, que los tumores que hoy conocemos como germinomas de la región pineal derivan de una célula germinal, pero las observaciones, en algunos de estos tumores, de enzimas propias de la glándula pineal (WURTMAN y KAMMER, 1966) y una posible síntesis de metoxi-indol a su nivel, algo característico de las células pineales y posiblemente de la neurohipófisis, mantienen abierta una cierta discusión al respecto, y no se puede descartar que los germinomas de la zona pineal deriven de una célula germinal, no identificada, componente normal tanto del tejido epifisario como de la neurohipófisis.

Por otra parte, ya en 1956, ZÜLCH señaló su opinión de que existen dos tipos diferentes de tumores pineales, dentro del grupo de tumores con patrón de "dos tipos de células". Este concepto ha sido ampliado posteriormente por este autor, y según él, habría entre ellos auténticos pinealomas (derivados de células del parénquima pineal), cuyas células se tiñen por el método de De Girolami, pero son PAS-, y otro tumor (germinomas), con un patrón histológico similar, pero cuyas células serían De Girolami- y PAS +.

Como defensores de esta idea hay que señalar a RIVERSON y ZÜLCH (1979), MATSUTANI y COLS. (1975), KOIDE y COLS (1980), SANO (1983), etc.

En cuanto al término de pineocitoma, ya propuesto por RIO HORTEGA en 1933, es aplicado actualmente para describir al pinealoma de células parenquimatosas diferenciadas.

Un importante avance en la clasificación de los tumores de la región pineal es aportado por FRIEDMAN y MOORE (1946), cuando hacen un intento de comprensión histogenética y de clasificación de los tumores germinales.

Según estos autores, el germinoma sería un tumor originado en la célula germinal, pero esta misma célula germinal puede diferenciarse en una célula primitiva, de la cual se podría derivar el carcinoma embrionario, y los elementos constituyentes de éste se podrían diferenciar, a su vez, en dos direcciones, una trofoblástica y otra teratoblástica. Del trofoblasto derivaría el coriocarcinoma, mientras que de la línea de la teratogénesis, se originarían los teratomas.

En 1965 TEILUM añade a esta clasificación el tumor del saco vitelino, o tumor del seno endodermal, como derivado igualmente de la célula extraembrionaria que puede formar también el coriocarcinoma.

Además de estos dos grandes grupos de tumores de la región pineal, los tumores germinales y los originados en el parénquima pineal,

existen en la zona otros tumores de origen neuroectodérmico (gangliogliomas, astrocitomas, glioblastomas, oligodendrogliomas, ependimomas).

También se han publicado casos, infrecuentes, de meduloepiteliomas (MINCER y COLS., 1976), paragangliomas (SMITH y COLS, 1966), e incluso de melanoma primario (HERRICK y RUBINSTEIN, 1979), tumor que recuerda la variante pigmentada del meduloblastoma y que parece estar relacionado con los tumores neuroectodérmicos pigmentados de la infancia, siendo derivado, posiblemente, de células melánicas de la piamadre.

Por último, también los quistes gliales, llamados por algunos "quistes degenerativos" de la glándula pineal, pueden comportarse como procesos expansivos (COOPER, 1932; VAQUERO y COLS, 1988).

En cuanto al origen de los meningiomas de la región pineal, parece aceptado que derivan de células aracnoideas de esta zona, especialmente a nivel del velum interpositum y unión facotentorial.

También existen quistes aracnoideos en esta región (VAQUERO y COLS., 1981) aceptándose su origen como malformaciones de la cisterna de la lámina cuadrigémina. Algunas veces puede invocarse para ellos una etiología adquirida, siendo entonces secundarios, probablemente, a traumatismos o inflamaciones (KATAGIRI, 1960).

Dentro del grupo de lesiones quísticas pueden incluirse a veces los recesos suprapineales dilatados, como consecuencia de una hidrocefalia, con rotura de la pared medial del triángulo y evaginación quística ventricular hacia la cisterna cuadrigémina, e igualmente, formaciones quísticas en comunicación con el acueducto de Silvio (MARX y COLS., 1968; SCHAFER y COLS, 1979).

Las metástasis de la región pineal son raras en la literatura (ORTEGA y COLS, 1951; WEBER y COLS, 1989). En 1974, WEBER encuentra que solo la quinta parte de las metástasis cerebrales están localizadas en el tronco cerebral, por lo que la posibilidad de que metástasis en el mesencéfalo dorsal afecten la región pineal es más bien rara. En este

sentido, debemos recordar que, en su revisión de 1968, PENZHOLZ solo encuentra afectación del mesencéfalo en el 8.5 % de las metástasis intracraneales solitarias y en el 18 % de las metástasis múltiples.

Por último, recordemos que en la zona pineal pueden existir masas calcificadas debidas a los llamados aneurismas de la vena de Galeno (COPTY y COLS, 1980), y también granulomas tuberculosos (WHITTLE y COLS, 1983).

Como casos excepcionales, hemos recogido en nuestra revisión de la literatura, casos de lipomas (HALMAGYI y EVANS, 1978), sarcoidosis (SCHAFER y COLS, 1977), cisticercosis (SALUS, 1913; NEUWELT, 1984), craneofaringiomas (SOLARSKI y COLS, 1978), hemangiopericitomas (OLSON y ABELL, 1969), hematomas (APUZZO y COLS, 1976) y cavernomas (VAQUERO y COLS, 1980).

Tal como hemos señalado ya, al exponer los resultados de nuestro trabajo, hemos diseñado una clasificación de los procesos expansivos de la región pineal que contempla dos grandes grupos, el de tumores y el de lesiones no tumorales.

Creemos que nuestra presente clasificación tiene la ventaja, respecto a las previas existentes, de que recoge el concepto de TEILUM (1965) respecto a las posibilidades de diferenciación tumoral de la célula germinal, y así incluimos dentro del grupo de tumores germinales no solo los teratomas, sino también, de un modo específico, los teratoides, representados por los quistes epidermoides y quistes dermoides.

Así, la clasificación de RUSSELL y RUBINSTEIN, de 1971, adolece del defecto de que el germinoma está dentro del grupo de los teratomas y no se recogen de forma específica los diversos tipos de tumores germinales.

En su clasificación posterior, de 1977, estos mismos autores ya incluyen los germinomas (a los que llaman teratomas atípicos), junto con los teratomas, dentro de un único grupo de tumores germinales, pero en cualquier caso, con esta clasificación, las distintas variedades de tumores germinales no germinomas, estarían dentro de un subgrupo común de teratomas, lo que estimamos confuso, dada la variabilidad de estas neoplasias y el hecho indiscutible de que los teratomas maduros y los teratoides, a pesar de su común histogénesis, deberían ser claramente diferenciados de otros tumores germinales, no solo en base a su diferente aspecto histológico, sino también por su diferente comportamiento biológico.

Igualmente, aunque en la clasificación de RUBINSTEIN, de 1972, tanto el teratoma como el germinoma están ya incluidos dentro del grupo de los tumores germinales, solo se recogen junto a ellos, en este grupo, el carcinoma embrionario y el coriocarcinoma. Además, en dicha clasificación se agrupan dentro de "otras neoplasias" los meningiomas, los quistes gliales y los quistes pineales, pudiendo hacerse la crítica, por una parte, de la posible confusión entre estas dos últimas entidades y, por otra parte, la ausencia de toda descripción a los gliomas, siendo éstos, en nuestra opinión, al menos tan importantes como los meningiomas y desde luego, mucho más que otras entidades, como los quemodectomas, que RUBINSTEIN incluye en su segundo grupo, de tumores del parénquima pineal.

Creemos mucho más acertada y práctica la clasificación de DE GIROLAMI, de 1977, quien hace una correcta clasificación de los tumores de origen germinal. Creemos discutible, sin embargo, su consideración de los gangliogliomas como derivados de los pineocitos, ya que, en nuestra opinión, hubiera sido más correcto establecer una distinción entre pineocitomas con diferenciación gangliogliomatosa, en el sentido de RUBINSTEIN y OKAZAKI (1970), al fin y al cabo una variante de pineocitoma, y los auténticos gangliogliomas, tumores cuya evolución biológica es determinada por su componente glial y en los que existe una morfología de maduración neuronal totalmente distinta de la que se observa en los pineocitomas con diferenciación hacia esta línea celular.

En nuestra clasificación, hemos dividido el primer gran grupo de tumores propiamente dichos, en 3 grupos principales (tumores germinales, tumores neuroectodérmicos y tumores mesodérmicos) e incluimos un cuarto grupo de "otros tumores", que estaría representado fundamentalmente por las metástasis.

Dentro del grupo de los tumores germinales, incluimos no solo los germinomas, sino todas las variantes posibles de diferenciación de la célula germinal, de acuerdo con los conceptos de FRIEDMAN y MOORE (1946) y de TEILUM (1965).

Dentro del grupo de los tumores de origen neuroectodérmico, incluimos por una parte, los tumores derivados del parénquima pineal (pineocitomas y pinealoblastomas) no solo por estar de acuerdo con los autores que aceptan su común origen histogenético, sino porque en el presente trabajo aportamos a la literatura, por vez primera, la confirmación de que la célula constituyente de los pineocitomas presenta marcadores propios de una célula neuroectodérmica (ENS +).

Creemos mandatorio, igualmente, incluir los gliomas dentro de este grupo de tumores, ya sean originados en la propia glándula pineal, o bien originados, más frecuentemente, en las estructuras adyacentes. En cualquier caso, desde un punto de vista práctico y de manejo quirúrgico, creemos que no tiene ninguna utilidad incluir los gliomas dentro de un grupo de "tumores de vecindad", utilizado en algunas clasificaciones previas, ya que, determinar si un glioma nace en la propia glándula pineal o en su entorno anatómico, resulta poco menos que imposible.

La explicación del por qué incluimos un subgrupo de "otros", junto a los tumores del parénquima pineal y a los gliomas, dentro de los tumores neuroectodérmicos, viene dada por las raras descripciones de gangliocitomas, quemodectomas, e incluso de melanomas primarios, que serían de origen neuroectodérmico, por cuanto éste es el origen hoy día admitido para el melanocito.

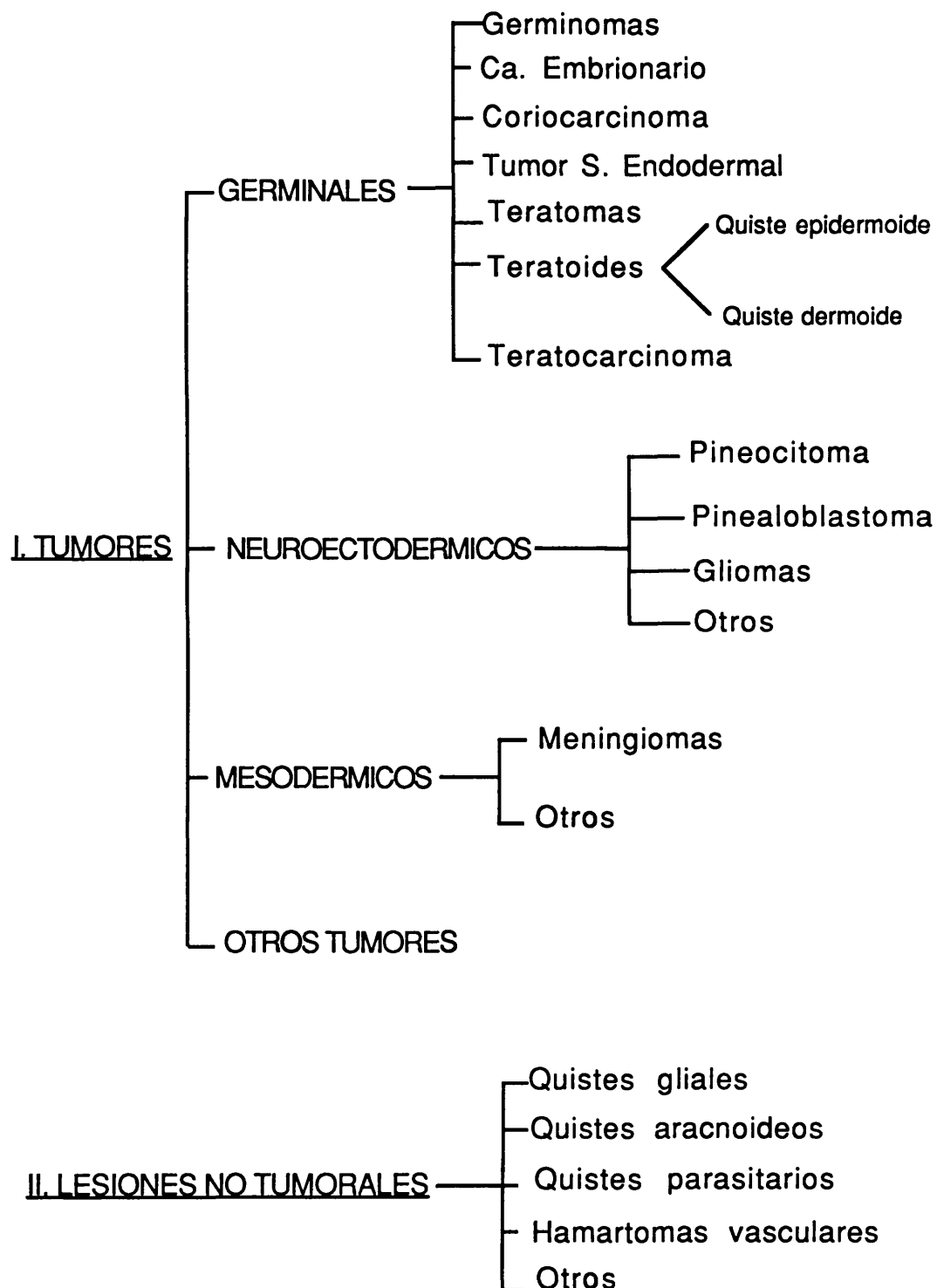
Creemos además que nuestro grupo de tumores de origen neuroectodérmico tiene una entidad práctica desde el punto de vista clínico, por cuanto que, tanto los tumores del parénquima pineal como los gliomas pueden darse en edades similares de la vida, siendo ésta una conclusión que hemos obtenido, no solo por el estudio de nuestra propia serie, sino igualmente por los datos obtenidos en nuestra revisión de la literatura.

En nuestra clasificación, el grupo más numeroso de tumores de origen mesodérmico está obviamente representado por los meningiomas de la región y dentro del subgrupo de "otros", que aquí volvemos a utilizar, podríamos incluir los raros hemangiopericitomas previamente descritos en esta localización.

Por último, mostramos un segundo gran grupo de "lesiones no tumorales" donde, con un concepto amplio, podemos incluir diversas entidades anatomopatológicas y, desde luego, los quistes gliales, que, a nuestro modo de ver, y como ha sido señalado recientemente por nuestro grupo (VAQUERO y COLS, 1988) no deben ser considerados como lesiones tumorales, tal como hace RUBINSTEIN, quien en su clasificación de 1972, les agrupa, junto con los meningiomas, en el apartado de "otras neoplasias".

Teniendo en cuenta estas consideraciones, y la necesidad de contar con una clasificación didáctica de los procesos expansivos de la región pineal, en la que se puedan integrar la mayor parte de los mismos, nuestra clasificación quedaría como se muestra en la página siguiente.

PROCESOS EXPANSIVOS DE LA REGION PINEAL



Es indudable que en cualquier clasificación de tumores de la región pineal, el mayor problema estriba en la correcta definición de los tumores germinales no germinomas, pues existe una gran confusión en la literatura, que ha hecho que se designen con términos diferentes lo que algunos autores consideran un mismo tumor. Valga de ejemplo, cómo en el conocido atlas de tumores del Sistema Nervioso, de RUBINSTEIN (1972), se consideran sinónimos el carcinoma embrionario, el tumor del seno endodermal y el teratocarcinoma.

Tal vez esta confusión, que es aceptablemente solventada en el grupo de tumores germinales de la clasificación de DE GIROLAMI, de 1977, obedezca a la frecuente aparición de tumores germinales mixtos, con histología compleja, que hace difícil muchas veces un correcto diagnóstico morfológico.

A favor de ello estaría nuestra propia experiencia en el estudio histológico del caso 8 de nuestra serie, correspondiente a un tumor etiquetado como carcinoma embrionario, que en una primera extirpación había mostrado las características de un teratoma bien diferenciado y en el que, además, al examinar retrospectivamente el material incluido en parafina, pudimos detectar, con la técnica PAP, grupos celulares con positividad a la HGC y a la AFP.

Un problema similar se nos ha planteado a la hora de una correcta clasificación del caso 5, etiquetado en nuestra serie como quiste epidermoide en base a los hallazgos de autopsia, pero que obviamente había presentado una marcada elevación de AFP en LCR, lo que debe interpretarse como índice de que, al menos parte de dicho tumor, contenía células de tumor del seno endodermal. Es lógico interpretar, en dicho caso, que los tratamientos utilizados (quimioterapia y radioterapia) hicieron desaparecer la mayor parte del tumor, quedando tan solo un área de quiste epidermoide, probablemente componente de un tumor germinal mixto, que fue la única detectada en el estudio necrópsico.

Es posible que en un futuro, la clasificación de los tumores germinales deba ser hecha en base a su posible secreción, más que a su aspecto morfológico, en una forma similar a como se ha llegado a la clasificación actual de los adenomas hipofisarios, pero mientras no dispongamos rutinariamente de técnicas para la detección bioquímica o histológica de nuevos marcadores, específicos y fiables de cada tipo tumoral, debemos mantener un criterio morfológico para su individualización, al objeto de poder establecer, en cada caso, las pautas óptimas de tratamiento.

Otro problema, que merece ser discutido, surge cuando tratamos de establecer una relación entre la histología y el pronóstico de los tumores del parénquima pineal.

Es obvio que parece claramente establecida la malignidad biológica de los pinealoblastomas, tumores que hoy podríamos incluir dentro del concepto de tumores neuroectodérmicos primitivos, a pesar de que algunos casos, como hemos comprobado en nuestra serie, se dan en el adulto.

Sin embargo, existen importantes controversias a la hora de establecer un pronóstico biológico en el caso de los pineocitomas, tal como se desprende de los recientes trabajos de D'ANDREA y COLS (1987) y de DISCLAFANI y COLS, 1989).

Para HERRICK y RUBINSTEIN (1979), no parece haber diferencias significativas cuando se analiza el pronóstico de pineocitomas y de pinealoblastomas, y NEUWELT, en 1984, incluye los pineocitomas dentro de los tumores malignos.

A pesar de este concepto, se han recogido observaciones en la literatura de pineocitomas con larga supervivencia, y por, ejemplo, en la serie de LAPRAS (1984), se considera que los pineocitomas son tumores en los que la cirugía radical puede obtener una curación definitiva.

Nuestros resultados, en la presente serie, también apoyan la benignidad de estos tumores, ya que hemos obtenido la curación de

todos los casos, al menos tras 3 años de seguimiento, después de cirugía sin radioterapia, existiendo además un caso que se encontraba bien después de 7 años de la cirugía, habiéndose perdido su evolución posterior, por cambio de domicilio del paciente.

Una explicación a esta variabilidad biológica de los pineocitomas puede estar en el concepto de HERRICK y RUBINSTEIN (1979), recientemente confirmado por este último, en el Suplemento a su Atlas de Tumores del Sistema Nervioso (RUBINSTEIN, 1982), según el cual la diferenciación neuronal, o neuronal y astrocitaria, en los pineocitomas, podría indicar un comportamiento benigno.

Esta podría ser una explicación válida para el buen pronóstico de nuestros pineocitomas, ya que todos ellos presentaron signos de diferenciación neuronal, en base a los datos de RUBINSTEIN (1982), de la presencia de las rosetas pineocitomasas, descritas por BORIT (1980), y en base a la demostración de vesículas granulares en las células del tumor, en nuestro material de microscopía electrónica.

No obstante, creemos que existe una discordancia entre los hallazgos de microscopía electrónica (citoplasmas y prolongaciones celulares con vesículas de contenido denso) y la presencia o no de rosetas pineocitomasas, ya que, al menos en uno de nuestros casos se pudieron identificar numerosas vesículas electrodensas en material de microscopía electrónica y, sin embargo, eran escasas las rosetas pineocitomasas, siendo más abundantes las rosetas de Homer-Wright, más propias de los pinealoblastomas.

Por otra parte, se ha descrito en 1982 por TROJANOWSKI y COLS., una variante papilar de pineocitoma, variante a la que se ha atribuido un pronóstico de extrema malignidad, y de la que solo conocemos otras dos descripciones en la literatura, ambas incluidas en la serie de pineocitomas de D'ANDREA y COLS, de 1987.

Recientemente hemos tenido oportunidad de estudiar un pineocitoma papilar, no incluido en la serie objeto de este trabajo, y en el que coexistía la estructura papilar con signos histológicos de

diferenciación neuronal. Este paciente, tratado con cirugía radical y sin radioterapia, se encuentra asintomático 1 año después de la intervención, lo que sugiere ya un pronóstico totalmente diferente al de extraordinaria malignidad supuesto por TROJANOWSKI y COLS, para esta subvariante de pineocitomas.

Por otra parte, en la experiencia de RUBINSTEIN (1982), la diferenciación neuronal se da en pineocitomas del adulto, lo que no está de acuerdo con los datos de edad obtenidos al menos en tres de los casos de nuestra serie.

Como resultado de todas estas consideraciones, es posible que los signos de diferenciación neuronal en pineocitomas indiquen un pronóstico diferente al de aquellos casos en que esta diferenciación no existe, pero es obvio que a veces esta diferenciación es difícil de establecer y, a falta de una confirmación de estos datos en series numerosas, de difícil obtención, en el momento actual hemos de admitir la gran variabilidad en el pronóstico de estos tumores, su posible benignidad a pesar de la infiltración de estructuras adyacentes, como se demostró en nuestros casos, y por consiguiente, la validez de prescindir de la radioterapia cuando se ha logrado su extirpación quirúrgica radical.

La caracterización inmunohistoquímica llevada a cabo en nuestros pineocitomas nos ha permitido contar con un patrón, más o menos típico, consistente en positividad de la práctica totalidad de las células tumorales a la ENS, y en grupos aislados, a la S-100. Esta caracterización, que previamente no ha sido realizada, nos permite contar con un arma de diagnóstico diferencial ante tumores de la región pineal de difícil clasificación o incluso ante material obtenido tras la biopsia de una diseminación tumoral en el neuroeje.

En nuestro reciente estudio de un pineocitoma papilar, el patrón de inmunohistoquímica ha sido similar al del resto de nuestros casos y nos ha permitido su perfecta caracterización, a pesar de la posibilidad de que pudiera tratarse de cualquier otro tumor con

estructura papilar, como podría ser un papiloma de plexos, un ependimoma o incluso una metástasis.

Estimamos además que la caracterización inmunohistoquímica de los pineocitomas que hemos realizado, permite confirmar la hipótesis de que es la célula del parénquima pineal, de origen neuroectodérmico, la que es origen del tumor, y en base a ello, hemos incluido estas neoplasias dentro de nuestro grupo de tumores de origen neuroectodérmico.

Por otra parte, la búsqueda de una expresión fenotípica de ENS y de proteína S-100 en las células tumorales, ha sido realizada también en los germinomas de nuestra serie, sin encontrar ningún tipo de positividad.

Creemos que estos datos son un importante argumento en contra del concepto de ZÜLCH, de MATSUTANI y de SANO, anteriormente señalado, de la existencia de tumores, con aspecto de germinomas, cuya célula tumoral tiene como origen la célula parenquimatosa pineal. Teniendo en cuenta que estos autores admiten que un 70 % de los supuestos germinomas de la región posterior del III ventrículo, serían en realidad de origen parenquimatoso pineal, sería lógico esperar que, al menos alguno de los germinomas de nuestra serie mostraran un patrón inmunohistoquímico congruente con dicha consideración.

En cuanto a la caracterización inmunohistoquímica de las células linfoides presentes en nuestros germinomas, nos ha permitido confirmar los hallazgos previos de un elevado porcentaje de linfocitos T en el estroma de estos tumores.

La investigación de los porcentajes relativos de linfocitos T y de linfocitos B, y el estudio de los diferentes subtipos en los linfocitos T, nos ha mostrado resultados coincidentes con los recientemente aportados por PAINE y COLS. (1986) y por SAITO y COLS. (1988), habiendo sido señalado, por estos autores, que los germinomas primarios intracraneales presentan peculiaridades, en el patrón de respuesta inmunológica del huesped, que les hace diferentes a otros

tumores cerebrales, y que se traducen, fundamentalmente, por el elevado número de linfocitos B en su estroma tumoral.

Ante estos datos, nos planteamos en estos tumores el estudio específico de los linfocitos con expresión fenotípica IOT-10, al objeto de valorar en ellos el número y distribución de las células NK (generalmente relacionadas con los mecanismos de defensa inmunológica espontánea frente a tumores).

Nuestros resultados muestran que las células NK (IOT-10 +) representan en estos tumores menos del 1 % del total de los linfocitos del estroma, y que se localizan característicamente entre las células tumorales.

Dicho patrón de distribución es análogo al que previamente hemos demostrado para los glioblastomas (VAQUERO y COLS, 1989), lo que sugiere unas análogas peculiaridades de respuesta inmunológica entre germinomas y gliomas malignos cerebrales.

Por otra parte, la observación de que el número de células NK en nuestros germinomas no guarda relación con el mayor o menor grado de infiltración linfocitaria, sugiere que existen otros factores, distintos al simple número de linfocitos del estroma, que influyen en la inmunobiología de los germinomas primarios intracraneales, y que requieren una mayor investigación en el futuro.

V.3. FRECUENCIA RELATIVA DE LOS DIFERENTES TUMORES DE LA REGION PINEAL.

Creemos oportuno, en este apartado, hacer algunas consideraciones acerca de la frecuencia de los diferentes tumores de la región pineal, contrastando los datos de nuestra serie con los recogidos de la literatura.

En base a nuestros datos, hemos encontrado un 48 % de tumores germinales (germinomas 34 %, carcinoma embrionario 2 %, coriocarcinoma 2 %, tumor del seno endodermal 4 %, teratoma 2 %, teratoides 2 % y teratocarcinoma 2 %), los tumores de origen

neuroectodérmico fueron el 24 % (tumores del parénquima pineal 14 %, y gliomas, 10 %) y los tumores de origen mesodérmico (meningiomas) fueron el 4 % de la serie.

Nuestra serie adolece del defecto que tienen la mayoría de las series de la literatura, y es que no todos los tumores de tipo germinal, y particularmente los germinomas, tienen confirmación histológica.

Nuestra cifra de germinomas (34 % del total de la serie y casi el 75 % de los tumores germinales) es similar a la que muestran otras series, como la de DE GIROLAMI y SCHMIDEK (1973), que da para estos tumores un 32.25 % de los procesos expansivos de la región pineal, la de VENTUREYRA (1981), con un 30 %, la de SUNG y COLS (1978) con un 33 %, la de NEUWELT y COLS (1979) con un 37.5 %, o la de ONOYAMA y COLS (1979) con un 31.25 %.

Parece diferir sin embargo esta proporción de la que se recoge en otras series como la de ZIMMERMAN y COLS (1980), con un 19 %, la de STEIN y COLS (1972), con un 15.7 %, la de UEKI y TANAKA (1980) con un 59 %, la de SANO y MATSUTANI (1981) con un 54.7 %, la de CHANG y COLS (1981) con un 67.67 %, la de HANDA y YAMASHITA (1981) con un 61.19 %, la de MAIER y DEJONG (1967) con un 75 %, la de SUZUKI e IWABUCHI (1965) con un 88.23 %, o la de JENKIN y COLS (1978), que dan un 57.8 %.

En cualquier caso, podemos concluir que la incidencia de germinomas, en nuestro entorno geográfico, es similar a la de otras series occidentales y dista mucho de la mayor proporción que se recoge de estas neoplasias en las series orientales.

La frecuencia de coriocarcinomas en nuestra serie fue del 2 % de los procesos expansivos de la región pineal, cifra que consideramos análoga a la de la mayor parte de las series.

Estos tumores son extraordinariamente infrecuentes, y suelen estar ausentes en casi todas las series. En aquellas en las que están presentes y que hemos revisado, el carcinoma embrionario oscilaba entre el 1 % y el 3.27 % (1.1 % para UEKI y TANAKA, 1980; 1.8 %

para SANO y MATSUTANI, 1981; 3.27 % para CAMINS y SCHLESINGER, 1978). Existen excepciones, como la serie de ZIMMERMAN y COLS (1980), en la que el carcinoma embrionario alcanza el 15.3 % de los tumores de la región pineal.

En nuestra serie, el tumor del seno endodermal, catalogado como tal en base a la determinación de marcadores (AFP) representó el 4 % de los procesos expansivos, porcentaje superior al que se muestra en otras series. Es posible que si hubieramos contado con un estudio histológico de nuestros 2 casos, éstos hubieran sido clasificados como tumores germinales mixtos y no como tumores puros del seno endodermal.

La frecuencia de teratomas en nuestra serie fue del 2 %, siendo este porcentaje inferior al que muestran, como promedio, otras series de la literatura. En ellas hemos encontrado una frecuencia de teratomas que oscila entre el 0 % de JAMIESON (1971) o de LAZAR y CLARK (1974), y el 37.5 % de LIN y COLS (1978), pasando por el 3.3 % de NEUWELT (1984), el 4.6 % de ZIMMERMAN y COLS (1980), el 5.2 % de WOOD y COLS (1981), el 25 % de SUNG y COLS (1978) y el 32.5 % de ARAKI y MATSUMOTO (1969). Es posible que esta aparente discrepancia obedezca a la clasificación como teratomas, en algunas series, de teratoides, ya que a estas lesiones no se les ha reconocido un encuadre anatomopatológico individualizado en las clasificaciones utilizadas, y además, al hecho de que una de estas clasificaciones más utilizadas, como es la de RUSSELL y RUBINSTEIN de 1971, encuadraba los germinomas, los teratomas y los teratoides, dentro de un gran grupo, bajo el epígrafe común de teratomas.

El teratocarcinoma de nuestra serie representa el 2 % de los procesos expansivos de la región pineal. En la única serie en la que este tumor aparece bien definido, representaba el 4.5 %.

Los tumores del parénquima pineal representaron en nuestra serie el 14 % de los procesos expansivos de la región (8 % el pineocitoma y 6 % el pinealoblastoma).

En las distintas series de la literatura, los pineocitomas representan un porcentaje variable entre el 0 % de SANO (1976), STEIN (1971), JENKIN y COLS (1978), etc., y el 25 % de la serie de WOOD y COLS (1981), pasando por el 8.8 % de DONAT y COLS (1978), y el 16.6 % de MAIER y DEJONG (1967) y de JAMIESON (1971).

En cuanto a los pinealoblastomas, también el porcentaje de la literatura es muy variable y así, hemos recogido, como más significativas, las series de CHANG y COLS (1981), POPPEN y MARINO (1968) y de ONOYAMA y COLS (1979), con ningún pinealoblastoma; la serie de SANO y MATSUTANI (1981), con un 6 %, las de JENKIN y COLS (1978) y HANDA y YAMASHITA (1981) con un 5.2 %, la de ARAKI y MATSUMOTO (1969) con un 6.6 %, la de NEUWELT y COLS (1979), con un 25 %, la de CHAPMAN y LINGGOOD (1980), con un 27.7 %, la de DONAT y COLS (1978), con un 20.5 %, y la de UEKI y TANAKA (1980), con un 22 %.

En cuanto a los gliomas, estos representaron en nuestra serie el 10 % de los procesos expansivos de la región pineal. No existen en la literatura datos acerca de la frecuencia de los glioblastomas en la región pineal. Sin embargo, sí existen datos para el caso de los astrocitomas, cuya frecuencia varía ampliamente en las series que hemos revisado, desde un 0 % (KOIDE y COLS, 1980; DONAT y COLS, 1978, etc.) hasta un 45.9 % para CAMINS y SCHLESINGER (1978), pasando por menos del 9 % (JOOMA y KENDALL (1983), 10 % (VENTUREYRA, 1981), 11.3 % (SANO y MATSUTANI, 1981), 11.7 % (POPPEN y MARINO, 1968), 31.25 % (ONOYAMA y COLS, 1979), etc.

En nuestra serie no hemos recogido ningún caso de ependimoma, tampoco presente en la serie de OBRADOR y COLS (1976), pero sí en otras series, alcanzando en algunas un porcentaje tan alto como el 20 % de los tumores de la zona (LAZAR y CLARK, 1974).

La presencia de meningiomas entre nuestros casos no fue muy alta (4 % de la totalidad de la serie), siendo comparable al 6.6 % de la serie de NEUWELT (1984). En cualquier caso, la relativa rareza de los meningiomas de esta localización se desprende del hecho de que

tan solo pudieron ser recogidos 35 casos de la literatura, en la revisión efectuada por PIATT y CAMPBELL en 1983.

La frecuencia de parasitosis (cisticercosis) fue del 2 % en nuestra serie, análoga a la que recoge NEUWELT en 1984 (3.3 %).

En 3 casos (6 % de la serie) encontramos un quiste aracnoideo de la cisterna cuadrigémina, frecuencia muy superior a la de otras series de la literatura, lo que creemos es debido al hecho de que generalmente los quistes aracnoideos de esta zona son considerados quistes aracnoideos de la fosa posterior (LITTLE y COLS., 1973; VAQUERO y COLS, 1981) o bien al hecho de que pueden quedar enmascarados dentro de un grupo genérico de "lesiones quísticas", como ocurre en la serie de OBRADOR y COLS (1976).

En nuestra serie encontramos 2 casos de quiste glial sintomático de la glándula pineal, patología que representa el 4 % de los procesos expansivos de la región.

Aunque la presencia de quistes degenerativos gliales se recoge con frecuencia en la literatura (HALDEMAN, 1927; RINGERTZ y COLS, 1954; JAMIESON, 1971), su crecimiento hasta un tamaño lo suficientemente grande como para producir síntomas análogos a los de cualquier otro tumor, es excepcional (COOPER, 1932; SCHMIDEK, 1977; SEVITT y SCHORSTEIN, 1947). Nuestros 2 casos han sido publicados recientemente por VAQUERO y COLS (1988), e interpretados como lesiones análogas, desde el punto de vista fisiopatogénico, a los quistes gliales paraventriculares.

En el 8 % de nuestra serie encontramos hamartomas vasculares, que estaban representados por una malformación arteriovenosa y por tres casos, dos de ellos histológicamente confirmados, de angioma cavernoso. No poseemos, en cambio, ningún caso de malformación de la vena de Galeno, entidad bien definida en la literatura.

En cuanto a los angiomas cavernosos, su presencia en la región pineal ha sido ocasionalmente descrita en los últimos años (HUBSCHMANN y COLS, 1976; VAQUERO y COLS, 1981; FUKUI y

COLS, 1983) y viene a confirmar la mayor facilidad actual para diagnosticar estas lesiones, anteriormente consideradas "malformaciones vasculares crípticas" y prácticamente ausentes de las estadísticas neuroquirúrgicas hasta la aparición de la TAC (VAQUERO y COLS, 1983, 1987).

Tenemos en la serie un caso de metástasis de un carcinoma epidermoide, que representa el 4 % de los procesos expansivos de la región pineal, porcentaje similar al 3.3 % recogido por NEUWELT (1984) en su serie.

La presencia de metástasis en la región pineal es muy infrecuente, como ya hemos señalado con anterioridad, habiendo sido revisada esta entidad muy recientemente por WEBER y COLS (1989) al aportar un nuevo caso a la literatura.

En cualquier caso, creemos que la frecuencia, para cada una de las distintas lesiones, encontrada en nuestra serie, tiene una validez real, por cuanto que se trata de una recopilación de procesos expansivos de la región pineal, constituyendo un número significativo de casos, superior al de la mayoría de las series previamente publicadas, y donde además no se han recogido los llamados pinealomas ectópicos (germinomas supraselares) u otros germinomas extrapineales, que estimamos alteran numerosas casuísticas.

Por otra parte, nos hemos esforzado por encontrar y utilizar una clasificación anatomopatológica capaz de individualizar los diferentes tipos y posibilidades de tumores de origen germinal, lo que nos ha permitido conocer con exactitud la frecuencia relativa de cada uno de ellos, en comparación con la totalidad de la serie.

Por último, no hemos querido excluir de nuestra serie las lesiones tratadas solo con radioterapia, lo que hace, a nuestro juicio, que en otras series, el número de tumores de origen parenquimatoso, glial o de estructuras adyacentes no se corresponda con la realidad (AXELROD, 1977).

Somos conscientes, sin embargo de que nuestra serie adolece del defecto de la falta de constatación anatomopatológica de algunos de los tumores que hemos catalogado como germinomas, si bien creemos, como consecuencia de los hallazgos recogidos y analizados en el presente trabajo, que la suma de datos clínicos y de diagnóstico por imagen, nos permiten hoy día establecer la exacta naturaleza de estos tumores, sin necesidad de su examen histológico.

V.4. DATOS CLINICOS DE LOS DIFERENTES PROCESOS EXPANSIVOS DE LA REGION PINEAL.

V.4.a. EDAD

En nuestra serie, el paciente más joven tenía año y medio, y el mayor, 64 años, siendo la edad media de la serie, de 23 años. El 14 % estaban en la primera década, 38 % en la segunda, 20 % en la tercera, 12 % en la cuarta, 6 % en la quinta, 4 % en la sexta, y 6 % en la séptima, en el momento del diagnóstico. Así pues, casi la tercera parte de nuestros pacientes (72 %) se encontraban en las 3 primeras décadas de la vida.

Estas cifras están de acuerdo con la mayoría de las obtenidas en nuestra revisión de la literatura, donde existen variaciones, en cuanto al porcentaje de pacientes que están en las primeras 3 décadas de la vida, que oscilan entre el 66.5 % de POPPEN y MARINO (1968), y el 100 % de la serie de CHANG y COLS (1981).

Nuestra edad media de 23 años, para estos tumores, es similar al 23.8 % de POPPEN y MARINO (1968), al 21.4 % de RINGERTZ y COLS (1954), y difiere de la edad media, dada por UEKI y TANAKA (1980), que es de 14 años.

Los germinomas son tumores que aparecen en la adolescencia y en adultos jóvenes. En la serie de DE GIROLAMI y SCHMIDEK (1973), había 10 germinomas, de los cuales el 50 % eran menores de 20 años al ser diagnosticados. El 14 % se encontraban en la 3ª década, y el 7 % en la 4ª.

En la serie de JENKIN y COLS (1978) los pacientes estaban entre los 10 y 25 años, y solo uno de ellos era menor de 10 años.

WAGA y COLS (1979) señalan que la mayoría de sus pacientes con germinoma están incluidos en la 2ª década de la vida.

En la serie de KOIDE y COLS (1980), 41 de sus 43 germinomas (95.34 %), estaban en edades comprendidas entre los 5 y 29 años. En la serie publicada por ABAY y COLS, el mismo año, se observa que más de la mitad de los germinomas tenían menos de 20 años de edad.

En la serie de SANO y MATSUTANI (1981), el 36.2 % de los germinomas eran menores de 15 años, y en la de JOOMA y KENDALL (1983), con 15 casos, la edad media fue de 16 años.

Análogos datos aportan JENNINGS y COLS., en 1985, quienes señalan, en una serie que incluye germinomas de otras localizaciones intracraneales, que el 68 % de los tumores germinales se diagnostican entre los 10 y 21 años y que tan solo el 11 % de los germinomas se diagnostican en la 1ª década de la vida.

En nuestra serie, la edad media de los germinomas fue de 15.64 años, con un 5.8 % en la 1ª década, 70.5 % en la 2ª década y 23.5 % en la 3ª década (gráfica nº 5), datos que coinciden con lo observado en las restantes series de la literatura.

Para explicar la aparición de los germinomas en un rango de edad muy limitado (adultos jóvenes), creemos atractiva la hipótesis de una influencia hormonal, considerando como posible una relación entre el desarrollo de estas lesiones y la mayor exposición a las gonadotropinas en este periodo de la vida.

Por otra parte, es indudable que, al menos en el Japón, el notable aumento de tumores germinales gonadales, entre menores de 30 años, desde la 2ª guerra mundial, hace dirigir la atención sobre factores ambientales y genéticos.

En cuanto a los **tumores germinales, no germinomas**, parece deducirse de la literatura que afectan a sujetos algo más jóvenes que en el caso de los germinomas, siendo diagnosticados el 25 % de ellos, aproximadamente, entre el nacimiento y los 9 años de edad (JENNINGS, 1985). Casi el 82 % de los casos de TAKAKURA (1984) eran menores de 15 años.

En nuestra revisión de la literatura hemos podido recoger 15 **carcinomas embrionarios**, con una edad media de 14 años. El 40 % se encontraban en la 1ª década, 53 % en la 2ª, y el 6 % en la 3ª.

Igualmente, hemos podido revisar 53 casos de **coriocarcinoma**, con una edad media alrededor de los 13 años. El 34 % estaban en la 1ª década, el 58 % en la 2ª, 4 % en la 3ª y 4 % en la 4ª.

En los 26 casos recogidos de la literatura de **tumores del seno endodermal**, la edad media de los pacientes fue de 13.4 años. El 14.8 % se encontraban en la 1ª década, el 81.4 % en la 2ª y el 3.7 % en la 3ª.

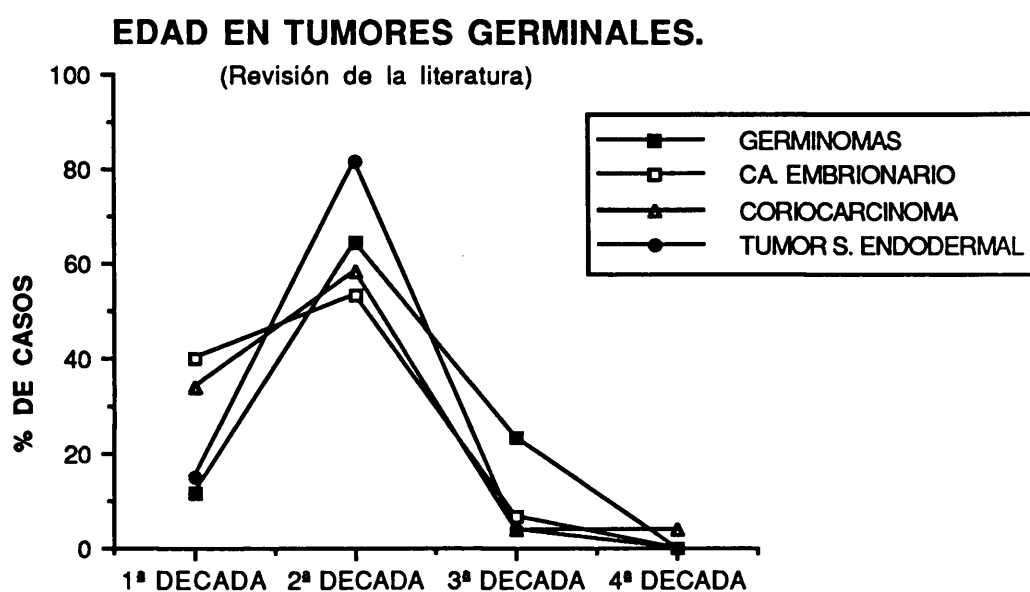
Con estos datos, recogidos de una amplia revisión de la literatura, podemos establecer que la edad media de los tumores germinales no germinomas, es de 13.47 años, discretamente inferior a la de los germinomas, que es de 15.64 años.

Parece evidente que la mayoría de los pacientes están en las dos primeras décadas de la vida (el 93.3 % de los casos descritos de carcinoma embrionario, el 92.36 % de los coriocarcinomas y el 96.28 % de los tumores del seno endodermal), con un pico de mayor incidencia en la 2ª década, que es especialmente llamativo para los tumores del seno endodermal (81.48 % de los casos).

Teniendo en cuenta el pequeño número de casos de estos tumores que aportamos en nuestra serie, no creemos poseer experiencia personal para la discusión de estos datos, por otra parte incuestionables. Solo podemos señalar que, en nuestros tumores germinales no germinomatosos, los pacientes de más edad fueron

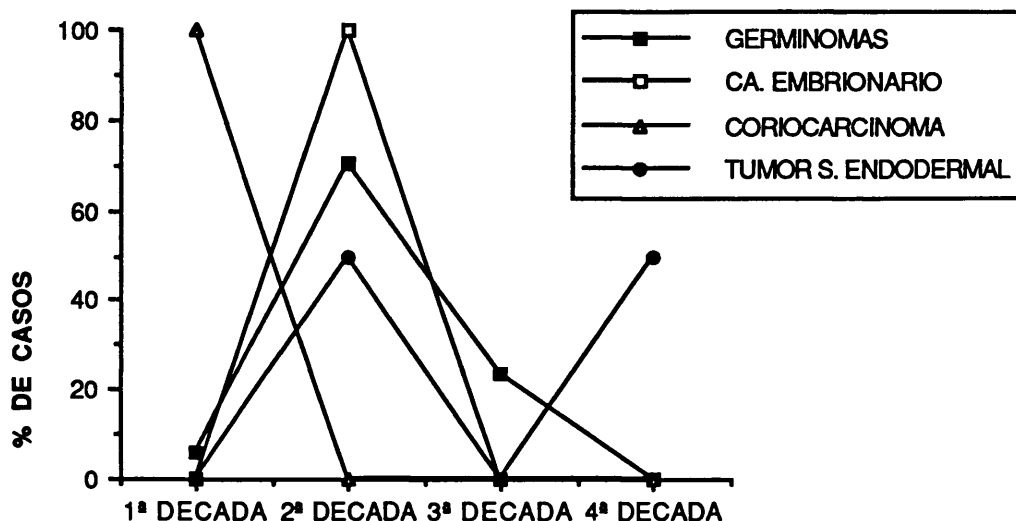
interpretados como tumores del seno endodermal y el más joven, como coriocarcinoma.

En la gráfica 26 se muestran los porcentajes de cada tipo de tumor germinal en las diferentes décadas de la vida, tal como se desprende de la revisión bibliográfica realizada, y en la gráfica 27, los datos de nuestra serie.



GRAFICA 26.

EDAD TUMORES GERMINALES (Serie propia)



GRAFICA 27

En cuanto a los **teratomas** y **teratocarcinomas**, la revisión bibliográfica de su edad, así como de otros datos clínicos, se hace difícil por el hecho de que suelen estar incluidos, en las distintas series, entre los tumores germinales no germinomatosos, sin una clara diferenciación.

Según SCHEITAUER (1984), los teratomas y teratocarcinomas son tumores propios de la 1ª década de la vida, y en la extensa revisión de JENNINGS y COLS (1985), de 389 tumores germinales, se incluyen 70 teratomas intracraneales, de los cuales la inmensa mayoría tienen menos de 20 años.

De los 6 casos de teratoma y teratoma maligno recogidos por JOOMA y KENDALL (1983), el 50 % estaban en la 1ª década y el 50 % en la 2ª, sin claras diferencias de edad para los benignos o malignos.

El 66 % de los teratomas recogidos por SANO (1976) y el 64 % de los casos de ARAKI y MATSUMOTO (1969), eran menores de 15 años y todos los casos de DE GIROLAMI y SCHMIDEK (1973) eran menores de 13 años.

En la serie de TAKAKURA (1984) el 32.25 % de los teratomas, malignos y benignos, estaban en la 1ª década, 58 % estaban en la 2ª y un 6.45 % en la 3ª.

Estos grupos de edad son aceptados por HERRICK (1984) quien señala que los teratomas y teratocarcinomas de la región pineal se dan preferentemente en las dos primeras décadas de la vida, con un pico hacia la 2ª, y esta opinión también es compartida, en diversas publicaciones, por neuropatólogos como RUSSELL, ZÜLCH y RUBINSTEIN.

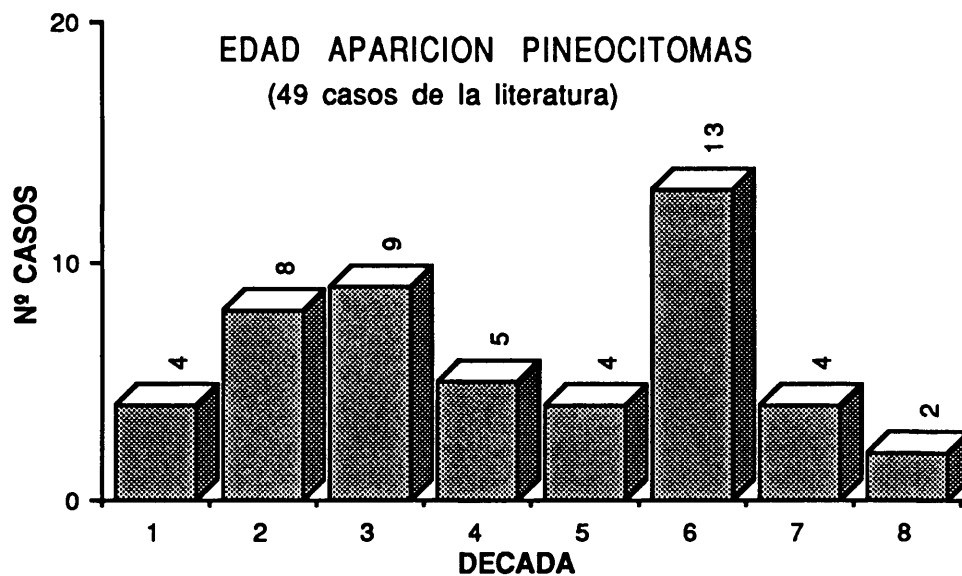
Nuestra revisión de la literatura ha permitido recoger 78 casos de estos tipos de tumor germinal, obteniendo, tras su análisis, una edad media de 13.61 años. El 43.5 % de los pacientes se encontraban en la 1ª década, 48.7 % en la 2ª, 1.28 % en la 3ª, 2.5 % en la 4ª década, 2.5 %, en la 5ª, y 1.28 % en la 6ª década.

Como resultado de esta revisión, podemos considerar que el 92.2 % de los pacientes con teratomas, benignos o malignos, están incluidos en las dos primeras décadas de la vida, si bien podemos apreciar que, ocasionalmente, la edad de aparición de sintomatología puede tener lugar en la edad adulta, lo que señala la posibilidad de un curso clínico de lenta evolución, como corresponde a la benignidad histológica de algunos casos.

En base a nuestra experiencia personal, poco podemos aportar acerca de estos tumores, por cuanto tan solo tenemos un paciente con un teratoma y otro con un teratocarcinoma. En cualquier caso, nuestros enfermos se hallan dentro del grupo de edad admitido como más probable para estas lesiones.

En cuanto a los tumores del parénquima pineal, nuestra revisión bibliográfica ha permitido recoger 49 pineocitomas y 76 pinealoblastomas de la literatura, cuya edad de aparición de síntomas está bien documentada.

En los pineocitomas, la edad media de los casos revisados fue de 38.21 años, y su distribución por décadas se muestra en la gráfica 28.



GRAFICA 28

En 1984, MOSER y BACKLUND recogen 5 casos, entre 12 y 68 años de edad, con una media de 31 años.

Para HERRICK (1984), los pineocitomas tendrían un pico de mayor incidencia alrededor de la 3ª década de la vida, mientras que para

RUBINSTEIN (1982) son tumores que pueden aparecer en cualquier edad.

De hecho, cuando se analiza un cierto número de casos, se observa que la distribución es más o menos uniforme, con un pico en la 6ª década (gráfica 28).

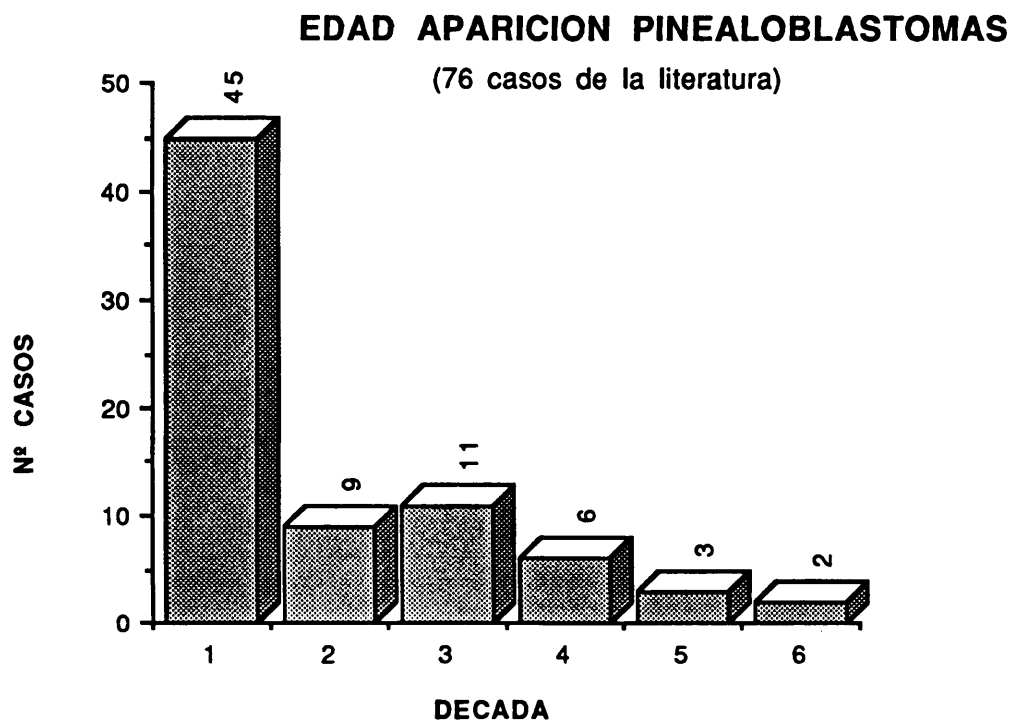
En nuestra serie, la edad media fue de 22.5 años, encontrándose el 75 % de nuestros casos en la 2ª década y el 25 % en la 5ª década.

En el caso de los pinealoblastomas, estos tumores suelen darse en sujetos jóvenes. Según RUBINSTEIN (1982), se presentan en la 1ª o 2ª décadas de la vida y HERRICK (1984) señala que tienen su mayor incidencia en la 1ª década. Para SCHEITAUER (1984) la edad más frecuente serían las tres primeras décadas, lo que concuerda con los datos de DE GIROLAMI y SCHMIDEK (1973), JOOMA y KENDALL (1983), etc.

A pesar de estas apreciaciones, es obvio que también pueden aparecer en adultos, y en la serie de 6 pacientes de SANO (1976), solo uno era menor de 15 años.

En la serie de MOSER y BACKLUND (1984), con 5 casos, la edad varió entre 1 y 64 años, con una media de 18.

Hemos revisado 76 casos de diversas series de la literatura, encontrando una edad media de 15.34 años. Aunque la mayor parte de los casos (60 %) se encontraban en la 1ª década, algunos pacientes pertenecían a la 5ª o 6ª décadas, como se muestra en la gráfica 29.

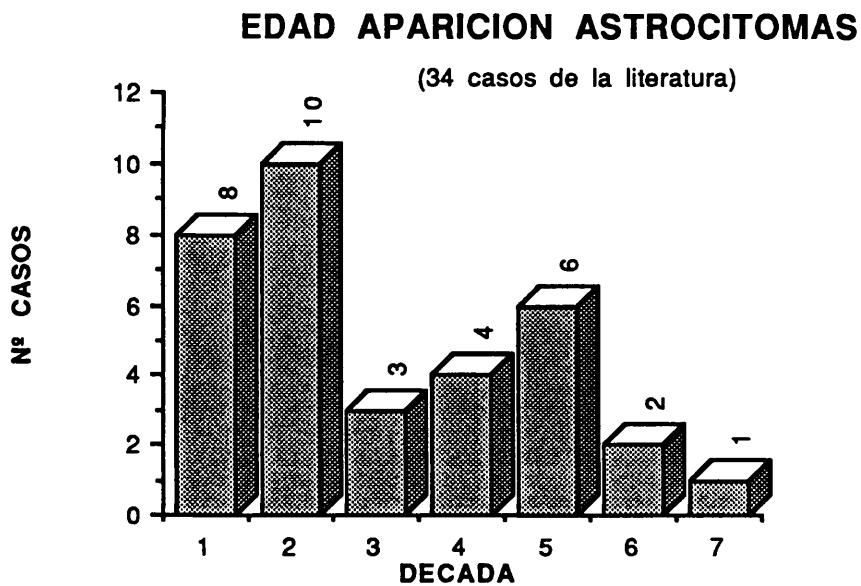


GRAFICA 29.

En nuestra serie tenemos 3 pinealoblastomas, con edades de 1.5, 6 y 48 años, respectivamente, en el momento del diagnóstico, siendo estos datos concordantes con los recogidos de la literatura.

En lo que respecta a los **astrocitomas** de la región pineal, hemos podido recoger 34 casos bien documentados de la literatura, con una edad media de 24.8 años.

Su distribución por décadas se muestra en la gráfica 30.



GRAFICA 30.

De esta revisión se deduce que el 53 % de los pacientes con un astrocitoma de la región pineal son menores de 20 años, datos que concuerdan con descripciones aisladas, en series donde no se especifican claramente las edades de comienzo de sintomatología.

Así, SANO (1976) recoge 20 casos, de los cuales 7 eran menores de 15 años y 13 mayores de esta edad.

En 1984, MOSER y BACKLUND publican una serie de 27 gliomas de la región pineal, de los cuales 19 eran astrocitomas benignos, con edades entre 1 y 64 años y una edad media de 19. Otros 5 pacientes tenían un astrocitoma maligno, con edades entre 3 y 70 años y una

media de 24 años. Los restantes casos correspondían a ependimomas y tenían una edad media de 34 años, con edades extremas de 7 y 64 años.

Puede estimarse que la edad media de los astrocitomas de la región pineal es similar a la edad media de los astrocitomas de tálamo y tronco, que se dan frecuentemente en niños y adultos jóvenes, especialmente en formas de baja malignidad, mientras que las formas más anaplásicas son más propias del adulto.

Nuestros casos con astrocitomas de la región pineal tenían 3, 6 y 21 años, correspondiendo la forma más benigna, histológicamente, al paciente más joven.

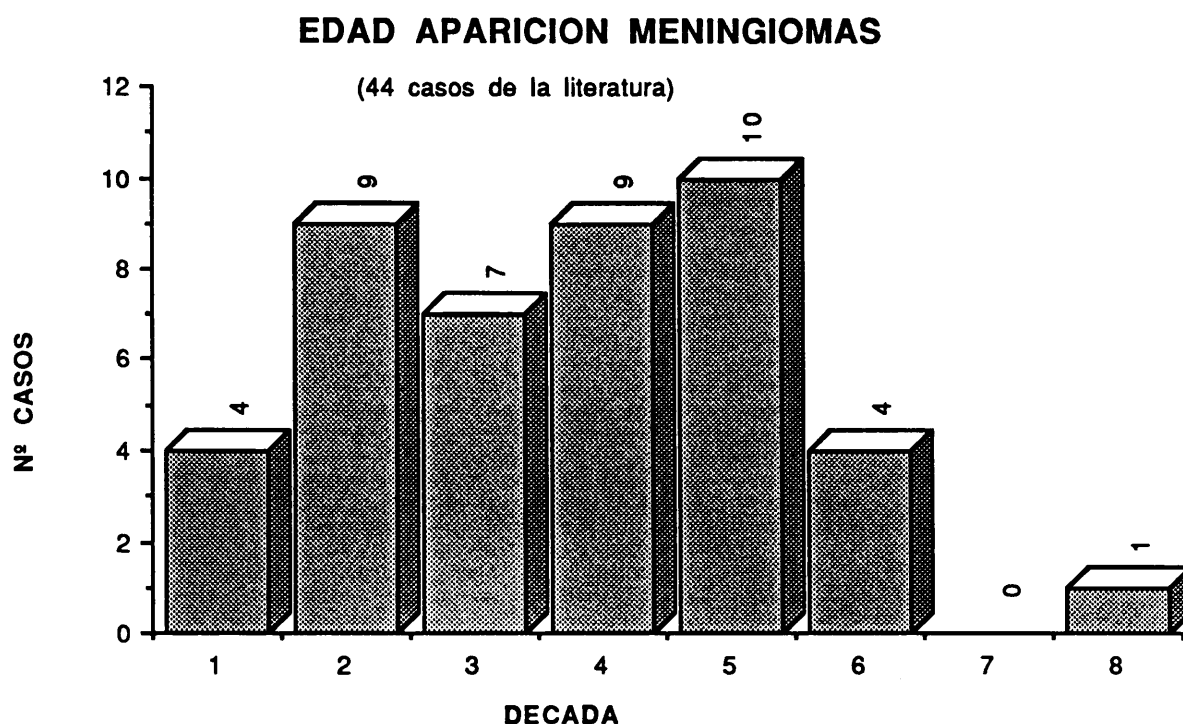
En cuanto a los **glioblastomas**, nuestros 2 pacientes con este diagnóstico tenían 50 y 63 años de edad, respectivamente.

Estas edades son superiores a las de los casos descritos por EDWARDS y COLS (1988), y por NORBUT y MENDELOW (1981), que tenían 12 y 36 años, respectivamente. Sin embargo, son concordantes con el caso de FRANK y COLS (1985), que tenía 52 años.

A pesar de los pocos casos descritos de glioblastoma de la región pineal, parece deducirse de ellos y de nuestra propia experiencia, que la edad es similar a la que presentan los glioblastomas de otras localizaciones intracraneales.

En lo que respecta a los **meningiomas** de la región pineal, hemos revisado la edad de comienzo de sintomatología en 44 casos de la literatura, siendo la edad media de 40 años, algo menor que la media señalada por Mc CARTY y TAYLOR (1979) para todos los meningiomas intracraneales, pero más o menos coincidente con la admitida por RUBINSTEIN (1972), de 45 años, y con la de 44 años, que señalan CASTELLANO y RUGGIERO (1953), en su serie de meningiomas de la fosa posterior.

La distribución por décadas de estos 44 casos se muestra en la gráfica 31.



GRAFICA 31.

Los 2 meningiomas de nuestra serie tenían 36 y 60 años. Tienen, por tanto, una edad media de 48 años y se encuentran en el grupo de edad habitual para este tipo de tumores.

En cuanto a las metástasis de la región pineal, solo existen descripciones de casos aislados, por lo que resulta difícil obtener datos válidos.

Solo hemos podido recoger 9 casos de la literatura en los que se describe una metástasis aislada sobre la región pineal, con edades que variaban entre 20 y 62 años y una edad media de 46 años.

Nuestros 2 casos correspondían a una metástasis de un melanoma y a una metástasis de un carcinoma epidermoide de pulmón, y tenían 30 y 64 años de edad, respectivamente (media de 47 años).

Entre los procesos expansivos no tumorales de la región pineal, hemos revisado la edad de aparición de sintomatología en los quistes gliales, los quistes aracnoideos y los quistes parasitarios, como lesiones más significativas.

Los quistes gliales son relativamente frecuentes como hallazgo de autopsia (RUBINSTEIN, 1972), pero excepcionalmente alcanzan un tamaño lo suficientemente grande como para dar sintomatología, comportándose entonces como cualquier otro proceso expansivo.

Solo hemos podido recoger 13 casos de la literatura, con una edad media de alrededor de 40 años. Nuestros 2 casos tenían 34 y 22 años respectivamente.

En cuanto a los quistes aracnoideos de la cisterna cuadrigémina, hemos podido revisar 19 casos de la literatura en los que se hacía referencia a la edad, observando una edad media de alrededor de 10 años.

Curiosamente, en nuestra serie, los pacientes con quistes aracnoideos de la región pineal, tenían una edad media superior (21 años), teniendo 31 años el mayor de nuestros tres casos.

Esta observación confirma la experiencia de casi todos los autores, en el sentido de que, a pesar de que estas lesiones son más propias de la infancia y primeras décadas, pueden hacerse sintomáticas a cualquier edad (KNUDTZON, 1944; BRACKETT y RENGACHARY, 1982).

En lo que respecta a los quistes parasitarios, solo parece haber datos de algunas observaciones ocasionales de cisticercosis de la cisterna de la lámina cuadrigémina, y al igual que en otras localizaciones intracraneales, no parece que exista predilección por un determinado grupo de edades (ZÜLCH, 1986).

Nuestro único caso con una cisticercosis de la región pineal tenía 43 años en el momento de iniciar la sintomatología.

Por último, en lo que respecta a los hamartomas vasculares, es bien conocido que las **malformaciones arteriovenosas** pueden hacerse sintomáticas en cualquier época de la vida, y en cuanto a los **cavernomas**, la experiencia obtenida con los casos de la serie, confirma los datos previamente establecidos por nuestro grupo, en el sentido de que la mayor parte de estas lesiones se hacen sintomáticas en la tercera década de la vida (VAQUERO y COLS, 1983, 1987).

V.4.b. SEXO.

Como ya hemos señalado en los resultados, el 74 % de nuestros casos eran varones.

En la literatura se recoge, por lo general, un predominio de varones, oscilando el porcentaje de estos entre un 50 % (NEUWELT y COLS, 1979) y un 100 % (LAZAR y CLARK, 1974; NISHIYAMA y COLS, 1966).

En nuestra revisión bibliográfica hemos analizado el predominio de uno u otro sexo en 26 series bien documentadas de tumores de la región pineal, encontrando que, como promedio, el 75 % de los pacientes eran varones. La serie de LAZAR y CLARK (1974), en la que todos los casos eran hembras, puede considerarse una excepción anecdótica.

En los **germinomas** de nuestra serie, el 88 % eran varones, porcentaje que coincide plenamente con el que hemos calculado tras analizar 13 series de la literatura.

Creemos de interés, sin embargo, la opinión de TAKAKURA (1984) en el sentido de que, por debajo de los 15 años de edad, no hay diferencias apreciables de sexo, en los germinomas. A favor de esta

opinión iría el hecho de que las dos niñas de nuestra serie tenían 4 y 11 años (casos 13 y 43 respectivamente).

Respecto de los tumores germinales, no germinomas, no hemos podido obtener datos concluyentes en nuestra revisión bibliográfica, por la escasez de casos bien documentados e individualizados. En cualquier caso, los 7 pacientes de nuestra serie eran todos varones, y también eran varones todos los casos de la serie de TAKAKURA (1984).

De los 15 casos de carcinoma embrionario que hemos podido recoger de la literatura, la relación varón/hembra era de 14/1, lo que representa un porcentaje de varones del 93.33 %.

De los 53 casos que hemos revisado de coriocarcinoma, 52 eran varones (98 %).

Nuestra revisión bibliográfica de 27 tumores del seno endodermal, nos ha mostrado una relación varón/hembra de 19/8, lo que representa un 70 % de varones.

En cuanto a los teratomas, la mayoría de los autores señalan un predominio en varones (RUBINSTEIN, 1972; RUSSELL y RUBINSTEIN, 1977; TAKEUCHI y COLS, 1975; etc.).

En 1984, HERRICK puntualiza que en los primeros años de la vida (época en que no suelen aparecer en la región pineal), los teratomas pueden mostrar un predominio en las hembras, y TAKAKURA (1984) señala que por debajo de los 20 años no hay predominio de sexos. Por otra parte, existen series, como la de BERBLINGER (1925) con claro predominio de hembras (96 %).

No obstante, cuando se hace una revisión de diversas series, se aprecia claramente que también para estos tumores existe un claro predominio de varones.

En nuestra revisión, hemos analizado 150 teratomas de la región pineal de la literatura, encontrando una relación varón/hembra de 138/12, lo que da un porcentaje de varones del 92 %.

En cuanto a los quistes epidermoides, mientras que ZÜLCH (1986) señala que no hay predominio de sexo, otros autores como MAHONEY (1936) o RUSSELL y RUBINSTEIN (1977), opinan que existe un claro predominio de varones.

Como teratoide puro, solo hemos podido recoger 17 casos de la literatura, con una relación varón/hembra de 10/7, lo que da un porcentaje de varones del 58 %.

En cuanto a los tumores del parénquima pineal, ZÜLCH señala, en 1986, que existe poca información al respecto, pero que no parece haber preferencia de sexo, siendo de la misma opinión RUBINSTEIN (1972), RUSSELL y RUBINSTEIN (1977), y HERRICK (1984), aunque este último, en su trabajo de 1987, señala que 2/3 de los tumores del parénquima pineal se dan en varones.

Para KOIDE y COLS (1980) la relación varón/hembra para estos tumores, sería de 7/5.

Nosotros hemos revisado los 62 casos de pineocitoma previamente descritos en la literatura en los que se hace referencia al sexo, encontrando una relación varón/hembra de 34/28, lo que supone un porcentaje de varones del 54.8 %.

De los 99 pinealoblastomas que hemos podido revisar, la relación varón/hembra fue de 59/40, representando un porcentaje de varones del 60 %.

Aunque en nuestra serie todos nuestros pinealoblastomas eran hembras, creemos, tras las consideraciones anteriores, que este hecho carece de significado.

En cuanto a los meningiomas de la región pineal, entre los 41 casos revisados de la literatura, 17 eran varones y 24 eran hembras, lo que supone un porcentaje del 41.6 % para los varones y del 58.53 % para las hembras.

No hemos confirmado la apreciación de RODA y COLS (1982), quienes señalan una relación varón/hembra de 7/5, y por el

contrario, hemos podido comprobar cómo, al igual que en otras localizaciones intracraneales, existe un predominio de hembras, aunque en este caso poco marcado.

De nuestra serie, con solo 2 casos, no se pueden obtener conclusiones en uno u otro sentido.

Respecto de los **astrocitomas**, la proporción en nuestra serie fue de 2 varones y 1 hembra.

Mientras que DE GIROLAMI y SCHMIDEK (1973), no encuentran predominio de sexo, TAKAKURA (1984) encuentra en su serie una relación varón/hembra de 4/1.

Ante la existencia de casuísticas muy pequeñas, hemos recurrido también a la revisión de la literatura para esclarecer este punto, y hemos podido analizar 54 casos, con una proporción varón/hembra de 24/30, lo que da un 44.4 % para varones y un 55.4 % para hembras.

Creemos por tanto, que en los astrocitomas de la región pineal no existe un claro predominio de sexo.

En cuanto a las **metástasis cerebrales**, y por tanto las de la región pineal, mientras que RUSSELL y RUBINSTEIN (1977) señalan que no existe predominio de sexo, otros autores, como ZAAIJER (1938) y ZÜLCH (1986), citando casuísticas antiguas y modernas, señalan un predominio de varones.

Sin pretender aportar un dato de interés, dada la rareza de estas lesiones, podemos señalar que, de 9 casos recogidos de la literatura, con metástasis única en la región pineal, la relación varón/hembra fue de 4/5.

Respecto de los **quistes aracnoideos**, es conocido que, para diversos autores, estas lesiones son más frecuentes en varones (KNUDTZON, 1944; BRACKETT y RENGACHARY, 1982). Sin embargo, no hay referencias en la literatura que nos permitan obtener

conclusiones en el caso de los quistes aracnoideos de la región pineal.

En 9 casos que hemos podido recoger de la literatura, la relación varón/hembra fue de 4/5. En nuestra serie, esta relación fue de 3/1.

En cuanto a los raros quistes gliales, no existen apenas datos en la literatura. En los 17 casos revisados la relación varón/hembra fue de 6/11, correspondiendo un 35.3 % para varones y un 64.7 % para hembras.

En lo que respecta a los quistes parasitarios, y concretamente a la cisticercosis, ZÜLCH (1986) opina que no existe preferencia de sexo.

Tampoco parece haber predominio de sexo para las malformaciones arteriovenosas, y en el caso de los cavernomas puede ser válida la experiencia de nuestro grupo, que ha publicado recientemente una de las series más numerosas de cavernomas intracraneales de la literatura, encontrando que el 60 % de los pacientes eran mujeres (VAQUERO y COLS, 1987).

V.4.c. TIEMPO DE EVOLUCION PREVIO AL DIAGNOSTICO.

En nuestra serie, el tiempo de evolución previo al diagnóstico fue de 6.68 meses como promedio, siendo este hallazgo comparable al obtenido por SMITH y COLS (1976), quienes señalan que en más del 75 % de los procesos expansivos de la región pineal existe una historia clínica evolutiva de alrededor de 6 meses, antes del diagnóstico. Igualmente, en la revisión de SCHMIDEK (1977) se señala que el tiempo medio de evolución prediagnóstica, en los tumores de la región pineal, es de alrededor de 7 meses.

Creemos, no obstante, que las modernas técnicas diagnósticas, particularmente la TAC, han permitido hoy día reducir considerablemente este tiempo. Así, hemos analizado los 16 casos de

nuestra serie estudiados desde 1985, y exceptuando un paciente con un meningioma, que presentaba síntomas imprecisos desde 5 años antes, el resto de los casos presentaron un tiempo evolutivo medio de alrededor de 3 meses, antes de establecerse el diagnóstico con TAC.

V.4.d. SINTOMAS Y SIGNOS.

Al recoger los diferentes síntomas y signos de los pacientes de nuestra serie, en el apartado de resultados, hemos querido reflejar fielmente las diferentes manifestaciones clínicas descritas en sus diferentes historias, al objeto de evitar en lo posible interpretaciones personales, aun cuando eramos conscientes de que con diferentes denominaciones podíamos estar refiriendonos a síntomas más o menos equivalentes.

Creemos ahora más útil, al objeto de comparar estas manifestaciones con las recogidas de la literatura, agrupar las mismas en el contexto de los síndromes clínicos que consideramos más característicos de los procesos expansivos de la región pineal.

1. Síndrome de hipertensión intracraneal.

Un 80 % de los pacientes de nuestra serie presentaron cefaleas, lo que está de acuerdo con la mayoría de las series, donde este síntoma osciló entre el 20 %, de la serie de LAZAR y CLARK (1974), al 100 % reflejado en la serie de JAMIESON (1971) o en la de MINCER y COLS (1976).

Los vómitos se recogieron en nuestra serie en el 54 % de los pacientes. En la literatura esta manifestación varia entre el 25 % (INOUE y COLS, 1979) y el 71.8 % (LIN y COLS, 1978).

El edema de papila representó el signo clínico más frecuente de la serie, apareciendo en el 72 % de los casos y manifestando

generalmente la hipertensión intracraneal secundaria al desarrollo de una hidrocefalia de rápida instauración.

Este signo estuvo ausente en los casos de larga evolución, como fueron los meningiomas de nuestra serie.

En la revisión de la literatura se aprecia que la existencia de edema de papila, en los tumores de la región pineal, es variable entre un 11.7 % (FUTRELL y COLS, 1981) y un 89 % (ABAY y COLS, 1981).

Una cierta **obnubilación**, lógicamente relacionable con una hipertensión intracraneal, estuvo presente al menos en el 8 % de nuestros casos, cifra inferior a la de otros autores (12.5 % para NEUWELT y COLS, 1979, y 52 % para SUNG y COLS, 1978).

Es posible que esta manifestación clínica sea más frecuente en series antiguas, donde el diagnóstico se hacía en fases avanzadas de los diferentes tumores. No obstante, hemos de tener en cuenta que **desorientación, mareos y bradipsiquia**, son términos recogidos en nuestras historias clínicas que pueden traducir, en última instancia, un síndrome de hipertensión intracraneal.

Otras manifestaciones, como **diplopia, ambliopía**, etc, pueden ser expresión del síndrome de hipertensión intracraneal. Sin embargo, a efectos didácticos, serán agrupadas dentro del síndrome neuro-oftalmológico.

2. Síndrome ocular.

En nuestra serie encontramos **diplopia** en el 32 % de los casos, cifra similar a la obtenida en las distintas series, con variaciones entre un 11.1 % (DE GIROLAMI y SCHMIDEK, 1973) y un 62.5 % (INOUE y COLS, 1979). Fue mucho más frecuente en el grupo de los germinomas (41.17 %) que en el de los restantes tumores.

La **afectación del VI par** se recogió en el 26 % de los pacientes y su presencia pudo relacionarse con un síndrome de hipertensión

intracraneal la mayor parte de las veces. Apareció en el 35.29 % de nuestros germinomas, en 1 de los glioblastomas, en 1 de los hamartomas vasculares, en los 2 casos de metástasis y al menos en 1 de los pinealoblastomas.

En la literatura se ha recogido afectación del VI par, en los tumores de la zona pineal, en porcentajes que varían entre un 4.4 % (POPPEN y MARINO, 1968) y un 50 % (STEIN, 1971).

En el 8 % de nuestros casos se recogió una **afectación del III par**, atribuida generalmente a una lesión directa sobre su núcleo de origen mesencefálico. Estuvo presente en 1 de nuestros germinomas y en 1 de los pinealoblastomas.

En las series en las que se recoge específicamente este signo, oscila entre el 2 % de POPPEN y MARINO (1968) y de SUNG y COLS (1978), al 37 % de ABAY y COLS (1981), porcentaje muy superior al del resto de las diferentes casuísticas.

En cuanto a la existencia de **ambliopía**, esta manifestación puede estar relacionada con la presencia de edema de papila, aunque muchos pacientes refieren disminución de agudeza visual como consecuencia de sus otras manifestaciones neuro-oftalmológicas. Su frecuencia oscila, en la literatura entre un 4 % (LAPRAS, 1984) y un 37 % (ABAY y COLS, 1981; PIATT y CAMPBELL, 1983).

Ha sido recogida en el 12 % de nuestros pacientes, correspondientes a 1 de nuestros 4 pineocitomas, 1 de los glioblastomas, 2 de los quistes aracnoideos, 1 astrocitoma y el teratocarcinoma.

Una **midriasis bilateral**, no relacionada con afectación completa del III par, fue recogida en el 6 % de nuestros casos, correspondiendo al 5.8 % de los germinomas, al teratocarcinoma y al paciente diagnosticado de quiste epidermoide en base al estudio necrópsico.

Una **limitación para la elevación de la mirada** fue encontrada en el 40 % de nuestros casos, correspondiendo al 64.7 % de los

germinomas, al 100 % de los supuestos tumores del seno endodermal y al 25 % de los pineocitomas. Estuvo también presente en 1 de los quistes gliales, en 1 de las metástasis, en 1 de los glioblastomas, en 1 de los hamartomas vasculares, y en el carcinoma embrionario de la serie.

Parece representar un signo patognomónico de lesión de la región pineal afectando al tectum mesencefálico, pero la frecuencia de este signo no es tan elevada como pudiera parecer.

En la revisión de la literatura, la limitación para la elevación de la mirada se recoge como presente en el 10 % de los casos (MINCER y COLS, 1976), 11 % (PIATT y CAMPBELL, 1983), 62.5 % (INOUE y COLS, 1979) o bien en el 67 % de los casos (SUZUKI y COLS, 1962).

Un auténtico síndrome de Parinaud solo lo hemos recogido en el 4 % de nuestros casos (1 teratoma y 1 teratoide), cifra muy inferior a la recogida en la literatura (entre el 25 % de SMITH y COLS, 1967, a un 88 % de CHANG y COLS, 1981) y explicable, en nuestra opinión, porque generalmente se consideran como síndrome de Parinaud manifestaciones incompletas del mismo.

Una paresia para la acomodación a la luz fue recogida en el 14 % de nuestros casos (17.64 % de los germinomas, 33.3 % de los astrocitomas, y en los pacientes con teratoma, teratocarcinoma y teratoide).

En la literatura, la pérdida del reflejo fotomotor se señala en el 20 % de los casos de LAZAR y CLARK (1974) y en el 33.3 % de los de STEIN (1971).

Sin embargo, no hemos recogido en ninguno de nuestros pacientes una alteración de la acomodación a la distancia, tal vez porque este signo exploratorio suele ser recogido como formando parte del síndrome de Parinaud. Tampoco hemos encontrado estadísticas fiables respecto de la ocurrencia del mismo, y en la única serie donde se menciona (JOOMA y KENDALL, 1983) se da un porcentaje del 57.6 %.

Un **nistagmus** se recogió en el 6 % de nuestros casos (5.8 % de los germinomas 1 pinealoblastoma y 1 teratoide), cifra muy inferior a la recogida en la literatura, que varía, cuando se describe, entre el 10 % (SUNG y COLS, 1978) y el 33.3 % (ABAY y COLS, 1981).

La presencia de un **nistagmus de convergencia** también fue recogido en un 6 % de los casos (11.7 % de los germinomas y 1 teratoma).

En la literatura solamente se recoge en la serie de DE GIROLAMI y SCHMIDEK (1973), donde se da el 5.5 %.

En cuanto a la existencia de un **espasmo de convergencia-retracción**, fue recogido en el 4 % de nuestros casos, correspondiente al 11.7 % de los germinomas.

3. Síndrome endocrinológico

Una **diabetes insípida** se apreció en el 8 % de nuestra serie (17.6 % de los germinomas y 1 paciente con un tumor del seno endodermal). Este porcentaje es muy inferior al recogido generalmente en la literatura, donde los porcentajes oscilan entre el 7.4 % (ABAY y COLS, 1981) y el 38.8 % (CLAR y COLS, 1979).

No obstante, y exceptuando esta cifra del 38.8 %, la incidencia de diabetes insípida suele ser, en casi todas las series, menor del 30 % de los casos. Nuestra revisión bibliográfica, analizando las series donde se recoge este dato, ofrece un porcentaje medio del 16.64 %.

En cuanto a la **pubertad precoz**, la hemos recogido como síntoma en el 6 % de nuestros casos, y como signo, en el 8 %, ya que en uno de nuestros germinomas solo se hizo patente tras la correspondiente exploración. Estuvo presente, por tanto, en 2 de los germinomas, en el coriocarcinoma y en el carcinoma embrionario.

En la revisión de la literatura se aprecia que la pubertad precoz, asociada a los tumores de la región pineal, se da entre el 1.3 % de los

casos (LAPRAS, 1984) y el 31.5 % (LIN y COLS, 1978), con una media del 10.7 %, analizando todas las series donde se recoge específicamente.

Creemos por tanto, que la existencia de pubertad precoz en el contexto clínico de los tumores de la región pineal no es tan alta como se ha creído hasta ahora, tal vez porque suelen publicarse los casos en que tiene lugar dicha asociación.

En cualquier caso, suele darse más frecuentemente en asociación con tumores de tipo germinal. Así, en la serie de UEKI y TANAKA (1980), de 88 casos, aparece en el 10.22 %, siendo todos ellos germinomas.

Una **amenorrea** fue encontrada, como manifestación endocrinológica aislada, en un único paciente (un cavernoma), lo que representa el 2 % de la serie. Este porcentaje coincide con el de la serie de ABAY y COLS (1981), que da el 3.7 %.

Un **hipogonadismo** fue recogido en 4 pacientes (8 %), que correspondieron a un tumor del seno endodermal y al 17.6 % de los germinomas. En la serie de MINCER y COLS (1976), la única en la que se especifica claramente este dato, el hipogonadismo ocurrió en el 10 % de los casos.

Un **panhipopituitarismo** fue observado en uno de nuestros casos, representando el 2 % de la serie y el 5.8 % de los germinomas. En la literatura, la frecuencia de hipopituitarismo parece ser superior, oscilando entre el 3.7 % de ABAY y COLS (1981) al 22.2 % de CLARK y COLS (1979).

En otro paciente se objetivó **retraso del crecimiento**, con disminución de STH. Representa igualmente el 2 % de nuestra serie y el 5.8 % de los germinomas. Este porcentaje es similar al recogido por SUNG y COLS (1978) e inferior al que muestran INOUE y COLS (1979), con un 12.5 %.

3. Síndrome cerebeloso.

La alteración en la marcha, recogida en el 12 % de nuestras historias clínicas, sobre todo en tumores de carácter invasivo, con extensión a pedúnculo cerebeloso superior o vermis, es menos frecuente que lo que se recoge en la mayoría de las series, donde oscila entre el 5.8 % de FUTRELL y COLS (1981), al 66.6 % de STEIN (1971), con un valor medio del 29.4 %.

Junto con las alteraciones de la marcha, otras manifestaciones relacionables con un síndrome cerebeloso han sido recogidas, en nuestros casos, como ataxia, dismetría o, de forma más imprecisa, como alteraciones cerebelosas. Su frecuencia es variable, pero también se relacionan con tumores infiltrativos, no germinomatosos, de vecindad o con capacidad de crecimiento hacia vermis o tronco cerebral (astrocitomas, metástasis, glioblastomas, pinealoblastomas).

4. Otras manifestaciones clínicas.

La existencia de crisis epilépticas ha sido recogida en el 8 % de nuestros pacientes (1 pinealoblastoma, 1 germinoma, 1 meningioma y 1 quiste aracnoideo). Solo se hace referencia a esta sintomatología en las series de FUTRELL y COLS (1981), POPPEN y MARINO (1968) y LAPRAS (1984), con porcentajes del 5.8 %, 11.1 % y 6.6 %, respectivamente.

Las paresias fueron encontradas en el 8 % de nuestros casos (1 pinealoblastoma, 1 glioblastoma y 2 hamartomas vasculares), porcentaje inferior al de la literatura, donde oscila entre un 6.7 % (LAPRAS, 1984) y un 51 % (PIATT y CAMPBELL, 1983).

Manifestaciones de acúfenos y de hipoestesia fueron también recogidas en algunos pacientes. Los primeros aparecieron como síntoma en el paciente portador de una malformación arteriovenosa, mientras que la hipoestesia apareció en una de las metástasis con afectación troncal.

Trastornos de conducta fueron recogidos en 2 pacientes (1 teratoma y 1 meningioma), lo que representa el 4 % de nuestra serie, cifra superior al 2.6 % de LAPRAS (1984), pero inferior al 8 % de SUNG y COLS (1978) y muy por debajo del 58 % que recogen SUZUKI y COLS , en su serie de 1962.

Por último, **signos extrapiramidales**, tal vez por un mecanismo de compresión a distancia, fueron recogidos en uno de los meningiomas de la serie.

V.5. DIAGNOSTICO RADIOLOGICO Y POR IMAGEN.

Como hemos señalado en apartados anteriores de nuestro trabajo, creemos improcedente discutir la utilidad de la neumoencefalografía o de la ventriculografía, ya que, a pesar de su extraordinaria importancia en el pasado, actualmente pueden considerarse técnicas con simple interés histórico.

V.5.a. RADIOLOGIA SIMPLE

No ha sido reflejada entre nuestros resultados, puesto que apenas ha sido utilizada en la serie. Actualmente puede considerarse como una técnica de estudio poco útil, y totalmente desfasada desde el empleo de la TAC.

Sin embargo, creemos interesante recordar la posible sospecha de una tumoración pineal, cuando se observan calcificaciones patológicas sobre la zona.

Es conocido que en condiciones normales se puede encontrar una calcificación pineal, por encima de los 10 años de edad, que puede alcanzar hasta 1 cm. de diámetro.

Por debajo de los 10 años de edad, la presencia de calcificaciones pineales puede considerarse como algo excepcional (0-3 %),

mientras que entre los 10 y 20 años puede aparecer ya aproximadamente en el 20 % de los sujetos normales (VASTINE y KINNEY, 1927; LILJA, 1939; CAMP, 1950; Mc PHERSON y MATHESON, 1979).

En el caso de tumores en la zona pineal, el hallazgo radiológico de calcificaciones aumenta considerablemente. Así, en un estudio llevado a cabo por LOFGREN (1958) se observó que alrededor del 70 % de los pacientes, por debajo de 20 años, con un tumor pineal, presentaban calcificaciones visibles radiológicamente.

Por otra parte, en la serie de POPPEN y MARINO (1968), así como en las de GREITZ (1972), y de LIN y COLS (1978), se recogen calcificaciones, radiológicamente visibles, en el 27, 67 y 75 %, respectivamente, de los tumores de la región pineal.

En la serie de CHANG y COLS (1981), se señala que la incidencia de calcificaciones patológicas es baja entre teratomas y gliomas, y relativamente alta entre los germinomas y carcinomas embrionarios. Estos hallazgos chocan con la idea, posiblemente extrapolada de los teratomas de ovario, de una mayor frecuencia de calcificaciones en estos tumores, donde incluso pueden reconocerse dientes y otras estructuras calcificadas.

En nuestra serie, a pesar de que esta exploración solo ha sido realizada de forma ocasional, únicamente nos ha mostrado calcificaciones patológicas en 2 tipos de lesiones. Por una parte, en la malformación arteriovenosa (caso 10), y por otra, en 3 de nuestros 4 pineocitomas. En todos los casos, pero sobre todo en estos últimos, se observó un patrón de calcificación lineal, en cáscara, que fue concordante con el hallazgo TAC de una calcificación anular en la pared de un tumor quístico.

V.5.b. MIELOGRAFIA

En nuestra serie, un estudio mielográfico fue realizado en solo 2 casos, uno de ellos para decidir la conveniencia de radioterapia sobre el raquis y en otro caso para confirmar la sospecha clínica de siembra subaracnoidea de un pinealoblastoma.

Como más adelante discutiremos, al hablar de las ventajas e inconvenientes de la radiación profiláctica sobre el raquis en los tumores malignos de la región pineal, creemos que la realización de una mielografía, para buscar si existe siembra tumoral asintomática, tiene muy poca utilidad y, en cualquier caso, hoy día esta exploración debe ser sustituida por un estudio de Resonancia Magnética.

V.5.c. ANGIOGRAFIA

El escaso número de estudios angiográficos en nuestra serie (20 % de los casos), no nos permite obtener unas conclusiones válidas, basadas en nuestra experiencia personal con esta técnica de diagnóstico.

Los defensores de la técnica afirman su utilidad para la evaluación quirúrgica, al permitir planear el abordaje en función de la disposición de los vasos, fundamentalmente las venas, en relación con la masa tumoral.

Por otra parte, el grado de vascularización patológica y su aspecto, puede ser un índice de la mayor o menor malignidad de la lesión.

Los principales vasos de la zona pineal, que pueden resultar desplazados como consecuencia de un tumor en la zona, son:

- *Las arterias coroideas pósteromediales*, que se encuentran delante de la glándula pineal (LOFGREN, 1958) o laterales a ella (GALLOWAY y GREITZ, 1972).

Un tumor de la región pineal puede originar un desplazamiento de estas arterias hacia atrás y hacia arriba (LOFGREN, 1958), o bien puede separarlas, siendo este signo patognomónico, ya que esta separación no puede observarse como consecuencia de una hidrocefalia ni de un tumor de la fosa posterior (PACHTMAN y COLS, 1974).

- Las *ramas tálamoperforantes de la arteria cerebral posterior*, que también pueden hipertrofiarse si el tumor se extiende hacia el tálamo.

- La misma *arteria cerebral posterior*, y las *arterias cerebelosas superiores*, que pueden afectarse indirectamente en tumores de gran tamaño.

- La *arteria vermiana superior*, que suele desplazarse posteriormente.

- El sistema de las *venas cerebrales internas* y la *vena de Galeno*, que tienden a elevarse en presencia de una masa pineal.

- La *vena precentral*, que muestra un característico desplazamiento posterior, de forma análoga al que experimenta la arteria vermiana superior.

Hay que tener en cuenta, sin embargo, que cuando el tumor es de pequeño tamaño, los únicos desplazamientos significativos deberán buscarse en la fase venosa del estudio angiográfico.

Con respecto al teñido tumoral, suele señalarse en la literatura que, por lo general, no es muy importante en los tumores de la zona.

Autores como POPPEN y MARINO (1968), RAO y COLS (1981), DONAT y COLS (1978) refieren en sus series que los estudios angiográficos son poco significativos y dudosamente aportan datos útiles para conocer la exacta naturaleza histológica de cada tumor.

Según GREITZ (1972), los **germinomas** no suelen mostrar vasos neoformados, observación compartida por JOOMA y KENDALL (1983).

En cuanto a **otros tumores germinales**, existen datos aportados por SCULLY y Mc NEELY (1974), ARITA y COLS (1978), LOFGREN (1958), CHANG y COLS (1981), JOOMA y KENDALL (1983), entre otros, que señalan importantes teñidos vasculares en carcinomas embrionarios y teratomas.

Por lo que respecta a los **tumores del parénquima pineal**, se ha señalado que suelen ser moderadamente vasculares (JOOMA y KENDALL, 1983).

En los **meningiomas**, es obvio que su característico teñido angiográfico, en fase capilar, puede ser una ayuda importante para el diagnóstico. Sin embargo, hay que tener presente la posibilidad de que meningiomas de esta región se comporten como masas poco vascularizadas, como ocurrió en nuestro caso 30.

Los meningiomas de la región pineal no necesariamente muestran una inserción dural, sino que pueden originarse de células aracnoideas de la cisterna del velum interpositum, y en ese caso, pueden estar ausentes tanto el teñido vascular característico, como la presencia de vasos meníngeos nutricios hipertrofiados.

Es más, tal como NEUWELT (1984) señala, incluso los meningiomas de la región pineal implantados en la duramadre, pueden ser avasculares, y, por tanto, su extirpación quirúrgica más fácil de lo que pudiera pensarse en base a las imágenes de la TAC.

Además, la mayor o menor vascularización de los meningiomas de la región pineal, no puede ser deducida del estudio TAC, puesto que el refuerzo tras la administración de contraste puede ser intenso y homogéneo, aun en ausencia de importante vascularización (NEUWELT, 1984).

Para la diferenciación entre los meningiomas de la unión falcotentorial y los meningiomas de la cisterna del velum interpositum, ITO y COLS (1981) han resaltado la importancia de valorar el desplazamiento de las arterias coroideas pósteromediales y de las venas cerebrales internas. Así, señalan que en los meningiomas de la unión falcotentorial, tanto la arteria como la vena están desplazadas hacia abajo, mientras que en los meningiomas del velum interpositum, la arteria coroidea pósteromedial se desplaza hacia abajo, mientras que la vena cerebral interna se desplaza hacia arriba.

En cuanto a los **hamartomas vasculares**, es conocida la importancia de un estudio angiográfico para la correcta evaluación de las malformaciones arteriovenosas, por lo que no creemos insistir en ello.

En el caso de los cavernomas, la angiografía suele ser avascular, dato ya conocido y que hizo que estas lesiones fueran catalogadas clásicamente como "malformaciones vasculares crípticas". Actualmente la TAC permite muchas veces su correcto diagnóstico, pudiendo ser considerada esta exploración como de mayor fiabilidad que la angiografía.

El teñido vascular observado en fase venosa, en uno de nuestros cavernomas, pudo deberse a una inyección prolongada de contraste, técnica que, según demostraran NUMAGUCHI y COLS (1979), permite una visualización angiográfica de estos hamartomas.

Como resumen de todo lo expuesto, es obvio que la arteriografía puede ser útil en el manejo de los tumores de la región pineal, sobre todo al permitirnos identificar lesiones típicamente vasculares (malformaciones arteriovenosas, incluyendo los llamados aneurismas de la vena de Galeno).

Otras veces, la arteriografía nos ofrecerá imágenes capaces de confirmar una sospecha de meningioma, previamente establecida por TAC, ocasionalmente nos orientará hacia el diagnóstico de un

tumor maligno y, en cualquier caso, puede ofrecernos información útil a la hora de planear un abordaje quirúrgico.

Sin embargo, no podemos olvidar que el 80 % de nuestros casos no fueron sometidos a estudio angiográfico, por lo que estimamos que esta técnica, de indudable utilidad, no es imprescindible hoy día en el manejo sistemático de las lesiones de la región pineal, y su realización puede quedar limitada a casos seleccionados, que ya se hayan valorado con otros métodos diagnósticos, fundamentalmente TAC y RM.

V.5.d. TAC

Con excepción de un hamartoma vascular y un meningioma, en todos los casos de nuestra serie en que se realizó un estudio TAC, aparecieron signos de hidrocefalia, de mayor o menor grado.

La experiencia obtenida con el estudio TAC de nuestros **germinomas** es que estos tumores aparecen como lesiones bien definidas, moderadamente hiperdensas, que se refuerzan tras la administración de contraste, generalmente de forma intensa y homogénea. Este patrón coincide con el que previamente ha sido referido en la literatura (GANTI y COLS, 1986; FUTRELL y COLS, 1981; ZIMMERMAN y COLS, 1980; INOUE y COLS, 1979; WOOD y COLS, 1981).

En 6 de los 14 casos estudiados con TAC, hemos encontrado una calcificación pineal, globulosa, englobada en el seno del tumor, patrón éste que no ha sido visible en ningún otro tipo de lesiones de la serie, por lo que creemos que representa un dato extraordinariamente útil para el diagnóstico de un germinoma.

No hemos observado en ningún caso signos de infiltración tumoral periependimaria, hallazgo relativamente frecuente en la literatura y que para algunos autores, como discute ANDERSON (1984), sería patognomónico de un germinoma.

Los tumores del seno endodermal fueron espontaneamente hiperdensos, con captación intensa y homogenea de contraste. Por consiguiente, no podemos confirmar, como imagen característica, la presencia de un patrón quístico, descrito en estos tumores por ZIMMERMAN y COLS (1980), asi como por WOOD y COLS (1981) en un tumor del seno endodermal, componente de un carcinoma embrionario. En cualquier caso, más adelante discutiremos la posibilidad de que, al menos uno de nuestros casos, diagnosticado como tumor del seno endodermal, en base a la secreción de AFP, pudiera tratarse de un tumor predominantemente germinomatoso.

En nuestro caso interpretado como **coriocarcinoma**, había calcificaciones irregulares en un tumor isodenso, con áreas hipodensas, y que no sufría modificaciones apreciables tras la administración de contraste.

Si bien la presencia de calcificaciones detectadas con TAC en estos tumores ha sido referida por CHAN y COLS (1984), tanto en el caso referido por estos autores como en los casos de FUJII y COLS (1981), KAWAKAMI y COLS (1980) y GANTI y COLS (1986), se observaron lesiones hiperdensas con intensa captación de contraste.

Aunque el **carcinoma embrionario** de nuestra serie no se estudió con TAC, el patrón atribuido a estos tumores es el de una lesión hiperdensa, con captación de contraste, dando una imagen de bordes irregulares, tal vez por la invasión de estructuras adyacentes (ZIMMERMAN y COLS, 1980).

El **teratoma** de nuestra serie se comportó como una masa en su mayor parte hiperdensa, bien definida, con zonas heterogeneas de hipo e isodensidad, y calcificaciones periféricas, patrón análogo al que presentaba el caso descrito por FUTRELL y COLS (1981).

Tras la administración de contraste no se objetivó refuerzo de la cápsula, detalle descrito por WOOD y COLS (1981), y tampoco el estudio TAC permitió detectar zonas de densidad grasa, hallazgo característico en los 5 teratomas pineales publicados por GANTI y

COLS (1986), ni zonas intratumorales de densidad ósea, descritas en el caso de ZIMMERMAN y COLS (1980).

Por otra parte, la captación de contraste, en nuestro caso, fue intensa y heterogenea, al contrario de lo que ha sido descrito por GANTI y COLS (1986), cuyos casos no mostraron refuerzo tras la administración de contraste.

El caso clasificado como quiste epidermoide ya ha sido discutido en cuanto a que verosímilmente fuera en realidad un tumor germinal mixto, por lo que creemos innecesario discutir su imagen TAC como representativa de un auténtico quiste epidermoide.

Por otra parte, es conocido el patrón característico en la TAC de los quistes epidermoides, que generalmente se muestran como lesiones hipodensas (Mc DONNELL, 1977; WOOD y COLS, 1981), y con densidades negativas. No obstante, pueden ser ocasionalmente hiperdensos y mostrar anillo de captación tras la administración de contraste (WOOD y COLS, 1981).

Los 3 pineocitomas estudiados con TAC en nuestra serie presentaron un patrón isodenso, con captación de contraste. Dos de los casos mostraron un aspecto superponible, consistente en una lesión quística, hipodensa, por delante de la parte sólida, isodensa del tumor. En torno al quiste había una calcificación lineal, anular, y la parte isodensa captaba el contraste de forma intensa y homogénea, en forma análoga a lo que se describe en los casos de GANTI y COLS (1986).

La presencia de calcificaciones en los pineocitomas no ha merecido suficiente atención en la literatura, y mientras que este hallazgo es recogido por ZIMMERMAN y COLS (1980) en sus 2 casos, estuvo ausente en 6 de los 8 casos estudiados por GANTI y COLS (1986).

Dos de nuestros 3 pinealoblastomas eran hiperdensos, mostrando captación tras la administración de contraste. En uno de ellos existían calcificaciones intratumorales.

En la literatura, estos tumores suelen describirse como lesiones hiperdensas con zonas centrales de hipodensidad (LILUE y COLS, 1985; GANTI y COLS, 1986). En los casos de WOOD y COLS (1981) y ZIMMERMAN y COLS (1980) se describen también calcificaciones, moteadas, en el seno del tumor.

En cuanto a la imagen de los **astrocitomas**, en poco difiere de la ya ampliamente conocida para estos tumores en otras localizaciones intracraneales. Suelen ser isodensos, heterogeneos o hiperdensos, y generalmente muestran captación de contraste. Es frecuente que sobrepasen los límites de la región pineal, pueden lateralizarse y mostrar un contorno policíclico e irregular.

También los **glioblastomas** muestran en la región pineal un patrón análogo al que presentan en otras localizaciones. Tras la administración de contraste suelen ofrecer un patrón de captación anular, en torno a un centro hipodenso, lo que traduce la existencia de zonas de necrosis intratumoral.

Las **metástasis** mostraron imágenes similares, con captación en anillo tras el contraste. Su patrón TAC tampoco difiere del propio de estas lesiones en otras regiones intracraneales.

En nuestra serie, los **quistes aracnoideos** mostraron en la TAC una densidad característica, análoga a la del LCR, sin captación de contraste. Este patrón es de sobra conocido en la literatura (VAQUERO y COLS, 1981) y no merece mayores comentarios.

Los **quistes gliales** no han sido previamente estudiados mediante TAC. En uno de nuestros casos la imagen era la de una lesión quística, sin captación de contraste, mientras que en el segundo de ellos se observó, tras el contraste, una captación anular, policíclica, muy sugerente de lesión tumoral.

Los **quistes parasitarios**, siendo ejemplo de ello nuestro caso de cisticercosis, se manifiestan como lesiones quísticas, sin captación de contraste. En el caso concreto de una cisticercosis, la presencia de

múltiples calcificaciones intracraneales representa un importante argumento a favor del diagnóstico.

Los hamartomas vasculares de nuestra serie se comportaron en la TAC tal como es característico de estas lesiones. La MAV mostró imágenes lineales, serpiginosas, tras la administración de contraste, revelando los vasos malformativos.

Por su parte, los cavernomas mostraron el patrón característico de los mismos, esto es, una masa discretamente hiperdensa y con leve refuerzo tras la administración de contraste (VAQUERO y COLS, 1983, 1987). Aunque hoy día unas imágenes análogas permiten la sospecha preoperatoria de angioma cavernoso, la extraordinaria rareza de estas lesiones en la región pineal y nuestra falta de experiencia sobre las mismas, cuando estudiamos los casos, nos impidieron plantearnos dicha posibilidad en base a la TAC.

Como resumen de todos estos datos, creemos oportuno destacar el patrón que hemos señalado como más o menos característico de los germinomas y el patrón quístico, con calcificación periférica, que ha sido frecuente en nuestros pineocitomas. No obstante, el número de pineocitomas estudiados hace difícil obtener unas conclusiones válidas que permitan un diagnóstico TAC de certeza en estos infrecuentes tumores.

Por otra parte, en el caso de los tumores germinales, no germinomas, es obvio que, tanto en nuestra experiencia como en la de otros autores, existe una gran variabilidad de imágenes.

Sin embargo, en contraposición a la opinión de NEUWELT y COLS (1979), la TAC puede hoy día ofrecernos una cierta aproximación diagnóstica a los tumores de la región pineal, lo que unido al resto de los datos clínicos, puede permitirnos, en determinados casos, adoptar unos patrones terapéuticos útiles, sin la necesidad estricta de contar con un diagnóstico histológico.

V.5.e. RESONANCIA MAGNETICA

La RM está siendo utilizada cada vez más como método de diagnóstico en Neurocirugía y es indudable que en los próximos años, cuando se consiga disminuir el tiempo necesario para realizar la exploración y disminuya el coste de los equipos, puede sustituir ventajosamente al TAC.

No creemos necesario señalar aquí sus indicaciones y contraindicaciones, así como sus ventajas e inconvenientes, en comparación con otros métodos de diagnóstico.

Digamos tan solo que, al permitirnos una perfecta visión anatómica del plano sagital del cerebro, nos ofrece una magnífica visión de la región pineal y nos muestra no solo la lesión patológica, sino también sus relaciones con las estructuras adyacentes.

Por otra parte puede ofrecernos algunas veces características del tumor extraordinariamente útiles para poder diagnosticar su naturaleza. Esto es particularmente importante en el caso de lesiones vasculares (malformaciones arteriovenosas, aneurismas de la vena de Galeno), que muestran características imágenes de hipointensidad en T2.

En nuestra serie se han estudiado con RM tan solo los últimos casos, ya que esta técnica lleva pocos años a nuestro alcance.

Los casos estudiados fueron 2 pineocitomas, 1 teratoma, 1 quiste glial, 1 astrocitoma y 1 metástasis.

En los pineocitomas mostró su patrón quístico y confirmó la presencia de calcificaciones periféricas, visibles en la TAC.

En el teratoma nos ofreció información superior a la TAC, al detectar en el interior de la lesión, áreas de necrosis, de material graso y de calcificaciones.

En el quiste glial, de difícil visualización en la TAC, nos confirmó no solo la existencia de la lesión, sino también su naturaleza quística.

En el astrocitoma y en la metástasis, nos mostró imágenes útiles para conocer la infiltración tumoral de las estructuras adyacentes.

V.6. VALOR DE LA CITOLOGIA DEL LCR

En la serie que hemos analizado y que sirve de experiencia personal para la realización de este trabajo, se practicó un estudio citológico del LCR en 9 casos (5 germinomas, 1 coriocarcinoma, 1 teratoma, 1 quiste epidermoide, que verosíblemente era un tumor germinal mixto, como anteriormente hemos discutido, y 1 astrocitoma).

En ninguno de los casos se pudieron encontrar células tumorales en el LCR. Por consiguiente, ni siquiera hemos alcanzado el 9 % de positividad que es la mínima que WOOD y COLS (1981) admiten para tumores malignos de la región pineal.

Podemos decir, por tanto, que, a pesar de que algunos autores consideran de gran interés esta técnica diagnóstica (JOOMA y KENDALL, 1983), en nuestra experiencia no es de ninguna utilidad. No podemos descartar, sin embargo, que en nuestros resultados negativos no hayan influido factores como las diferentes técnicas de filtración de las muestras, o la mayor o menor experiencia de los observadores.

En cualquier caso, en la literatura se dan cifras de positividad muy variables, y mientras que algunos autores recogen entre un 60 y un 85 % de positividad (SANO, 1976; UEKI y TANAKA, 1980), otros como SUNG y COLS (1978) o CHAPMAN y LINGGOOD (1980) tan solo recogen positividad en el 25-28 % de los casos, incluso en tumores con clara diseminación en espacio subaracnoideo.

En cuanto a la procedencia de la muestra de LCR, los estudios de UEKI y TANAKA (1980) señalan que son preferibles las muestras de LCR ventricular a las muestras de LCR lumbar, ya que en las

primeras obtienen un 85 % de positividad, y en las segundas tan solo el 55 %.

En nuestra serie, la mayor parte las muestras fueron de origen ventricular, lo que hace más marcada la discrepancia de resultados con respecto a estos autores.

V.7. VALOR DE LOS MARCADORES TUMORALES

El descubrimiento de marcadores en diferentes neoplasias de origen germinal ha permitido una indudable aproximación diagnóstica a estas lesiones, tanto en su estudio inicial como en el control de la eficacia terapéutica y de las posibles recidivas.

La experiencia acumulada en la literatura muestra que los marcadores más útiles para el diagnóstico de los tumores germinales de la región pineal son la AFP y la HGC.

Se admite que, por lo general, los germinomas son tumores en los cuales estos dos marcadores son negativos (SHINOMIYA y COLS, 1979; JOOMA y KENDALL, 1983), sirviendo su positividad para la detección de otros tumores germinales, no germinomatosos.

Al menos teóricamente, mientras que la AFP traduce la existencia de células propias de un tumor del seno endodermal (ALLEN y COLS, 1979; ARITA y COLS, 1980; SCULLY y Mc NEELY, 1974; TAKEUCHI y COLS, 1979; WILSON y COLS, 1979; YOSHIKI y COLS, 1976; NØRGAARD-PEDERSEN y COLS, 1975; HAASE y NØRGAARD-PEDERSEN, 1979, etc), la HGC traduce la existencia de células de un coriocarcinoma (JOOMA y KENDALL, 1983; NEUWELT y FRENKEL, 1984; SHINODA y COLS, 1985).

Sin embargo, se han publicado observaciones de típicos germinomas en los que se ha detectado la liberación de HGC (ARITA y COLS, 1980; CHANG y COLS, 1981; HANDA y YAMASHITA, 1981; JOOMA y KENDALL, 1983; JORDAN y COLS, 1980; KIRSCHNER y COLS, 1981; KUBO y COLS, 1977; NEUWELT y COLS, 1980; SCULLY y COLS, 1975;

TAKEUCHI y COLS, 1979, SKLAR y COLS, 1981; NEUWELT, 1984; NEUWELT y FRENKEL, 1984; YAMAGAMI y COLS, 1987).

Igualmente, se han recogido observaciones aisladas de germinomas con liberación de AFP (ARITA y COLS, 1980; JENNING y COLS, 1984).

Estas observaciones plantean la posibilidad de que en esos germinomas hubiera áreas de coriocarcinoma o de tumor del seno endodermal, no detectadas en los estudios histológicos, cuando estos fueron practicados, o bien de que el tejido de un germinoma pueda mostrar una diferenciación hacia tejido de coriocarcinoma o de tumor del seno endodermal, lo que podría traducirse en la liberación de dichos marcadores, a pesar de que esto no ocurra en la mayor parte de los casos.

En nuestra serie, los marcadores fueron utilizados para clasificar anatomopatológicamente 3 tumores en los que no se realizó estudio histológico, clasificación que fue establecida en un momento en el que no parecía dudarse de la especificidad de la HGC y de la AFP en cuanto a que traducen tejido de coriocarcinoma y de tumor del seno endodermal, respectivamente (SHINODA y COLS, 1985).

Un cuarto caso, con elevación de AFP debería también haber sido considerado como un tumor del seno endodermal, pero la evidencia necrópsica de que solo existía un quiste epidermoide nos ha obligado a considerarle en nuestra serie como un teratoide, aun cuando discutamos esta catalogación.

Nuestros criterios de interpretación de los marcadores, en los tumores de la región pineal, se han modificado en los últimos años, ante la evidencia de que algunos germinomas puedan liberar HGC, lo que es apoyado por las recientes observaciones de YAMAGAMI y COLS (1987), quienes encuentran inmunoreactividad a este marcador en células aisladas de típicos germinomas.

Desde un punto de vista histogenético, creemos que este hecho no expresa más que la potencial diferenciación de estos tumores y no

necesariamente implica una mayor malignidad biológica de estas neoplasias.

Si aceptamos esta interpretación, es obvio que la clasificación de nuestro caso 25 como un coriocarcinoma es discutible, y tal vez su estudio anatomopatológico nos hubiera permitido hoy encuadrarlo como un germinoma con áreas de coriocarcinoma, o al menos con células de sincitiotrofoblasto en su interior.

Por otra parte, los valores de HGC detectados en dicho paciente, su buena respuesta a la radioterapia, y su evolución biológica (6 años de seguimiento sin evidencia de recidiva), pueden muy bien ser compatibles con esta interpretación.

Como único argumento de duda estaría la imagen TAC, que con un patrón mixto de isodensidad e hipodensidad, calcificaciones y ausencia de captación de contraste, difiere del patrón encontrado en la mayor parte de los germinomas de nuestra serie.

En cuanto a nuestro caso 5, anteriormente citado y correspondiente a un tumor con marcada elevación de AFP en LCR, en cuyo estudio necrópsico solo se encontró un quiste epidermoide, es obvio que originalmente la lesión debía ser un tumor germinal con áreas de tumor del seno endodermal, y en el que existía un componente de teratoide que persistió tras la destrucción del resto del tejido tumoral, como consecuencia del tratamiento de quimioterapia y radioterapia que se administró.

En nuestro caso 33, se detectó una AFP de 320 ng/ml en LCR, en un paciente con masas tumorales en región supraselar, región pineal y IV ventrículo.

La existencia de una masa supraselar junto con la de la región pineal ha sido considerada por algunos autores como un hallazgo patognomónico de germinomas (DUPONT y COLS, 1977; DANOFF y SHELINE, 1984) y este hecho, junto con el patrón densitométrico y de captación de contraste de las lesiones, la excelente respuesta a la radioterapia y la evolución clínica (9 años de seguimiento sin

evidencia de recidiva), nos llevan a una interpretación actual del caso como posible germinoma con liberación de AFP.

En cuanto a nuestro caso 18, es el que nos plantea mayores problemas de interpretación, puesto que presentaba una marcada elevación de AFP en sangre (mayor que en LCR) a pesar de no detectarse ninguna manifestación extracraneal de su tumor.

Este tumor mostraba, además, en el estudio angiográfico, una marcada vascularización patológica, obviamente incompatible con un posible diagnóstico de germinoma.

Es indudable que a la luz de los conocimientos actuales sobre el valor de los marcadores en estos tumores, y en base a nuestra propia experiencia, este caso debe ser interpretado o bien como un tumor del seno endodermal, y como tal está catalogado en la serie, o bien como un carcinoma embrionario (JENNINGS y COLS, 1984).

Este paciente, a pesar del patrón vascular del tumor, sugerente de alta malignidad, mostró una excelente respuesta a la radioterapia y en el momento actual se encuentra totalmente asintomático y sin evidencia radiológica de recidiva, tras 5 años de seguimiento.

A pesar de que este único caso representa una observación aislada, apoya otras observaciones análogas de la literatura y nos permite dudar del pronóstico sombrío a corto plazo, que generalmente es atribuido a tumores con similares características.

No tenemos experiencia con la detección bioquímica de otros marcadores, como la melatonina o la FAP, considerada útil para la detección de germinomas (UCHIDA y COLS, 1981; LANGE y COLS, 1982; SHINODA y COLS, 1985). Sin embargo, la especificidad de este último marcador puede considerarse discutible, ante su positividad también en teratomas y carcinomas embrionarios (SANO, 1983).

Si aceptamos las interpretaciones anteriormente expuestas para nuestros casos con marcadores positivos, tal vez deberíamos modificar ligeramente la distribución de frecuencias para cada una

de las entidades tumorales de la serie estudiada, que quedarían como se muestra en la gráfica 32.

Estimamos, por tanto, que el hallazgo de marcadores tumorales (HGC y AFP) debe hacer que un determinado tumor se encuadre dentro del grupo de tumores germinales no germinomas, con la sospecha de coriocarcinoma, para los que muestran HGC o bien de tumor del seno endodermal o de carcinoma embrionario, para los que muestran AFP. Tan solo la evolución posterior, a largo plazo, sugerirá que algunos de estos tumores pudieron haber sido en realidad germinomas con áreas de diferenciación celular, pero en cualquier caso, estos pacientes se habrán beneficiado de la radioterapia y habrán recibido, a nuestro juicio, el mejor tipo de tratamiento para su tumor.

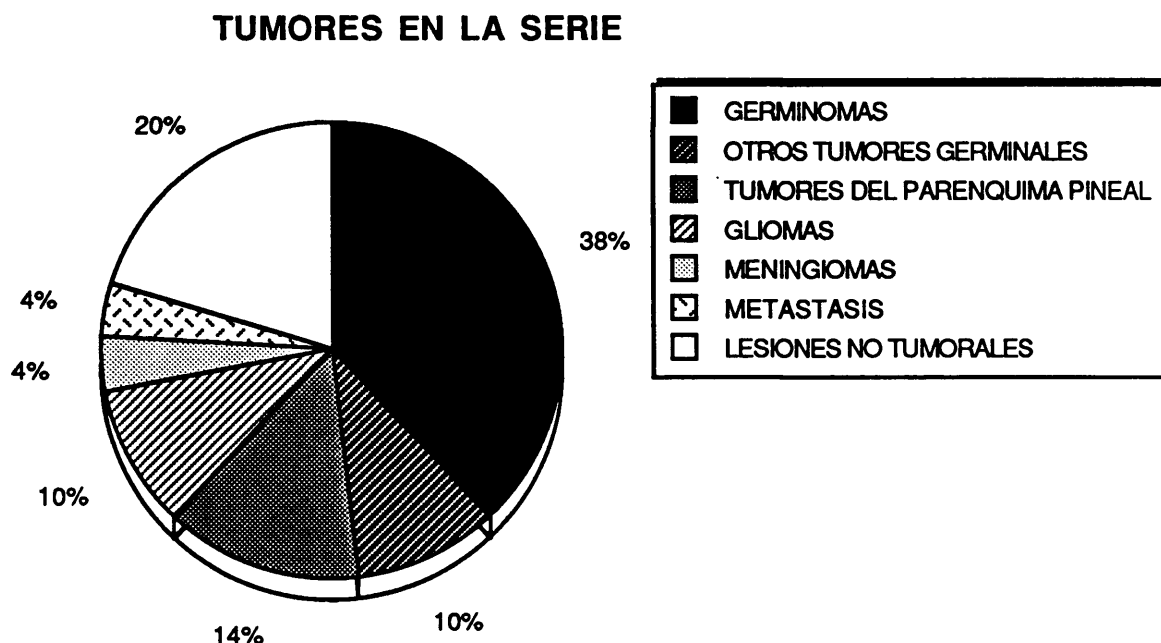
Creemos además, que la búsqueda a ultranza de un diagnóstico histológico seguro, dentro del grupo de tumores germinales no germinomatosos, tiene un escaso valor práctico, ya que todos estos tumores, desde un punto de vista de manejo terapéutico, pueden dividirse en dos grandes grupos, el de aquellos que no responden a una radioterapia de prueba y que serán por tanto susceptibles de cirugía (en la práctica, teratomas bien diferenciados, teratoides y tumores y lesiones no tumorales erróneamente diagnosticados de tumor germinal), y el de aquellos otros que muestran respuesta a la radioterapia y por tanto pueden beneficiarse de ésta.

En el primer grupo, es obvio que algunos casos recibirán una pequeña dosis de radioterapia de forma innecesaria, pero estimamos que esa dosis de prueba se compensa por el riesgo quirúrgico al que se someterían todos los pacientes del segundo grupo si se adoptara una actitud quirúrgica indiscriminada, riesgo que, aunque hoy día es aceptable, puede ser estimado al menos en un 3-5 % de mortalidad, en cualquier serie con suficiente número de casos.

En el segundo grupo, creemos que la radioterapia ofrece a los pacientes una magnífica forma de tratamiento, con el que hemos

logrado largas supervivencias, dudosamente mejorables con el concurso de la cirugía, aún en los casos de sospechosa alta malignidad biológica, como son aquellos en los que se detectan cifras significativamente altas de AFP.

Contra el argumento de que la existencia de un diagnóstico de certeza en tumores germinales de supuesta malignidad alta podría haber condicionado otras actitudes terapéuticas, como la administración de quimioterapia, o la radiación espinal, hemos de señalar la experiencia acumulada en la literatura, en el sentido de que por regla general, en aquellos casos en los que se adopta esta actitud de quimioterapia y radiación extensa, se obtienen supervivencias relativamente cortas (JENNINGS y COLS, 1984), tal como corresponde a lesiones con alta malignidad, lo que nos lleva a señalar que la utilidad práctica de dicho planteamiento es dudosa, o al menos discutible.



GRAFICA 32: Distribución relativa de los tumores de la serie considerando la posible interpretación como germinomas de 2 tumores secretores.

V.8. PAUTAS DE TRATAMIENTO EN LOS TUMORES DE LA REGION PINEAL.

V.8.a. DERIVACIONES

En los tumores de la región pineal, la presencia de hidrocefalia, que en muchas ocasiones produce la sintomatología más alarmante, condiciona la necesidad de aliviar la hipertensión intracraneal originada por la interferencia en la circulación del LCR.

Esto puede hacerse de dos maneras. La primera, colocando un sistema de derivación del LCR, planteándose más adelante la mejor forma de tratar el tumor causante del cuadro. La segunda, realizando una intervención quirúrgica que permita de entrada extirpar el tumor y por consiguiente, desbloquear las vías de circulación del LCR.

Creemos que la elección de una u otra de estas dos modalidades de tratamiento está condicionada fundamentalmente por la situación del paciente y por la propia experiencia de cada cirujano.

Cuando existe una hidrocefalia importante, la colocación de un sistema de derivación del LCR, generalmente al peritoneo, es mandatorio y a veces puede representar una urgencia absoluta.

Cuando existe una hidrocefalia moderada y, sobre todo, si la situación clínica del paciente no es alarmante, el manejo de dicha hidrocefalia se puede diferir y surgen, a su vez, dos alternativas: la primera es la colocación de una derivación como fase previa a otros tratamientos (radioterapia o quimioterapia). La segunda, colocar una derivación y, una o dos semanas después, proceder al abordaje directo de la lesión.

Si se escoge esta última opción, no es recomendable esperar mucho tiempo entre la derivación y la cirugía directa, ya que, cuando ha disminuido mucho de tamaño el sistema ventricular, la retracción del parénquima cerebral, durante la cirugía, puede estar dificultada (LAPRAS, 1984).

En cualquier caso, al colocar la derivación, debe tenerse en cuenta la vía de acceso posterior, al objeto de que el sistema implantado no interfiera con el colgajo a realizar.

La colocación de una derivación, como fase previa a la cirugía, permite, de forma accesoria, pero no poco importante, realizar un estudio de LCR (citología y marcadores tumorales) que puede condicionar el manejo terapéutico posterior.

Los que, por el contrario, prefieren abordar directamente el tumor, sin colocación de una derivación previa, alegan que la ventriculostomía durante el mismo acto quirúrgico permite una fácil retracción del parénquima cerebral, que una derivación previa puede obstruirse por sangre o por aire durante la cirugía, convirtiéndose en un sistema incontrolable (STEIN y FETELL, 1984), y que, además, no es siempre necesario colocar una derivación tras la extirpación del tumor (LAPRAS, 1984), y en todo caso, si es necesario, puede colocarse con posterioridad (STEIN y FETELL, 1984).

Por otra parte, quienes están en contra de la colocación de derivaciones previas a la cirugía, señalan que tras ella, es difícil de saber si el sistema es normofuncionante y si el paciente es o no válvulo-dependiente, y por tanto, si se puede o no prescindir de la derivación.

Según nuestra propia experiencia, somos partidarios de aliviar la hidrocefalia, cuando exista de forma significativa, y como primer tratamiento, en todo paciente con un tumor de la región pineal.

Si el paciente nos llega en situación de hidrocefalia aguda y con grave afectación de conciencia, en lugar de una derivación ventriculoperitoneal, preferimos colocar de urgencia un drenaje ventricular externo, lo que nos permitirá conocer en cada momento si el drenaje está permeable y nos evitará la duda de un incorrecto funcionamiento del mismo en aquellos pacientes en los que no se produzca una rápida recuperación neurológica. Posteriormente,

cuando haya pasado la situación de gravedad, este sistema externo es sustituido por una derivación ventriculoperitoneal.

Tras la colocación de esta derivación, tendremos el suficiente margen para realizar los estudios pertinentes (TAC, arteriografía, marcadores, etc) al objeto de decidir, en cada caso, la mejor pauta de tratamiento.

Si después de los estudios correspondientes, o tras constatar el fallo de la radioterapia, se decide el abordaje quirúrgico al tumor, éste se realiza mucho más fácilmente con un sistema de derivación previamente colocado. No hemos encontrado ninguna diferencia, en cuanto a una mayor o menor facilidad de retracción del parénquima cerebral, en función del tiempo transcurrido entre la colocación de la derivación y la cirugía directa.

Por último, tras solucionarse el efecto de masa producido por el tumor, ya sea por efecto de la radioterapia, o por nuestra actuación quirúrgica, podemos plantearnos la conveniencia o no de retirar la derivación. Para ello, podemos clipar ésta en cualquier punto de su trayecto y comprobar, clínicamente o por TAC, si el paciente tolera este procedimiento y obrar en consecuencia.

En aquellos casos en los que la hidrocefalia sea mínima y se sometan a un tratamiento de prueba con radioterapia, puede ser válido no colocar una derivación, en espera de que la eficacia de la misma no lo haga necesario. Sin embargo, en estos pacientes, se realiza un seguimiento clínico más riguroso y, en cualquier caso, se practican controles periódicos de TAC a intervalos regulares, una vez iniciada la radioterapia, a fin de controlar la evolución del tamaño ventricular.

Una vez tomada la decisión de colocar una derivación a un paciente con un tumor de la región pineal, la discusión se centra en la situación anatómica del sistema, sus distintos tipos y su presión de apertura.

Nosotros escogemos siempre como lugar para la realización del trépano ventricular, la región frontal derecha, que no interfiere con posteriores intervenciones, y en nuestra experiencia, nos permite un acceso más fácil al ventrículo lateral.

En cuanto a los diferentes sistemas, hemos empleado las derivaciones ventriculoatriales y, en los últimos años, usamos preferentemente las derivaciones ventriculoperitoneales por su mayor sencillez técnica.

Respecto de la presión de apertura, hemos utilizado siempre válvulas de presión media. Aunque no se han medido sistemáticamente presiones intraventriculares, creemos que el cuadro de hidrocefalia obstructiva cursa con presiones medias o altas.

Una válvula de presión alta puede no resolver la situación, y un sistema de presión baja puede originar cuadros de hemorragia extraparenquimatosa, como señala LAPRAS (1984) o incluso favorecer la aparición de hemorragias intraparenquimatosas o intratumorales. De todas formas, este problema parece en vías de solución, con los nuevos sistemas de válvulas con presión de apertura variable.

Obviamente, la implantación de sistemas de derivación del LCR tiene morbilidad, en forma de infecciones, hemorragias, crisis, obstrucciones del sistema, etc.

Sin embargo, en el caso de los tumores del área pineal, una de las mayores reticencias a su uso viene condicionada por la posible siembra tumoral, en determinados casos, a través de la derivación.

Desde la descripción de WOLF y COLS (1954) de metástasis de un glioblastoma del III ventrículo, a través de una derivación, se han presentado en la literatura casos semejantes.

Como decían LIWNICZ y RUBINSTEIN, en 1979, los gliomas que tienen capacidad de propagarse a lo largo de las vías del LCR tienen

también capacidad, al menos teóricamente, para propagarse a través de un sistema de derivación.

Los germinomas, los tumores germinales no germinomatosos, los pinealoblastomas y los gliomas malignos, podrían diseminarse por esta vía. La mayor frecuencia parece corresponder a los germinomas (HORI y COLS, 1971; NEUWELT y COLS, 1979; SHIBATA y COLS, 1972, etc.) y a tumores germinales no germinomatosos. Es de destacar, en este sentido, que de los 11 tumores del seno endodermal recogidos por BAMBERG y COLS, en 1984, y a los que se les había colocado un sistema de derivación, el 36 % se diseminaron a través de éste.

Para evitar esta diseminación, ya en 1976, HOFFMAN y COLS., propusieron la incorporación de un filtro de millipore a los sistemas de derivación, en pacientes con meduloblastoma.

Desde entonces, algunos autores recomiendan usar también filtros de millipore, acoplados a las derivaciones, en el tratamiento de determinados tumores de la región pineal (HAIMOVIC y COLS, 1981; BAMBERG y COLS, 1984; EDWARDS y COLS, 1988, et.).

Sin embargo, para otros, los filtros tendrían el inconveniente de una mayor facilidad de obstrucción del sistema, y además, autores como STEIN (1984) y NEUWELT (1984) no los consideran útiles.

En 1984, HOFFMAN ha introducido el uso de los filtros de versapore, que tienen la ventaja de ser más maleables, de que se rompen menos y de que se instalan en el sistema de derivación de forma que si se obstruye, el filtro es excluido del flujo, que puede continuar por otra vía.

Tal vez la solución lógica a este problema sea evitar las derivaciones en aquellos tumores con alto riesgo de diseminación. Sin embargo, teniendo en cuenta las características frecuentes de infiltración local y de dificultad para una extirpación radical, precisamente en algunos de estos tumores, no creemos que la derivación pueda obviarse de forma sistemática.

En nuestra serie no hemos usado ningún tipo de filtros. Se colocó un sistema de derivación en 33 pacientes, incluyendo 12 germinomas, 4 tumores germinales no germinomatosos, 3 pinealoblastomas, 2 pineocitomas, y 2 gliomas malignos, sin que en ningún caso se haya objetivado diseminación tumoral a través de la derivación.

Creemos que, a pesar de esta experiencia personal, que nos ha permitido hasta el momento no plantearnos la necesidad de colocar filtros en nuestros sistemas de derivación, la posibilidad de una siembra tumoral facilitada por estos sistemas debe ser tenida en cuenta a la hora de valorar sus ventajas e inconvenientes.

V.8.b. BIOPSIA ESTEREOTAXICA

Algunos autores defienden la realización de biopsias estereotáxicas para el diagnóstico de los tumores de la región pineal y plantear así el mejor modo de tratamiento (MOSER y BACKLUND, 1984; FRANK y COLS, 1985, 1986).

Entre las indicaciones de esta técnica estarían la evidencia de una lesión con características TAC de malignidad (MOSER y BACKLUND, 1984; PLUCHINO y COLS, 1989), y la presencia de una lesión extensa, con diseminación subaracnoidea y marcadores positivos (EDWARDS y COLS, 1988).

Entre sus ventajas estaría la obtención de un diagnóstico histológico sin apenas morbilidad, la posibilidad de seleccionar determinados tumores para un tratamiento de radioterapia, la posibilidad de plantear, en determinados casos, una radioterapia intersticial, o bien colocar una derivación, durante el mismo acto quirúrgico (FRANK y COLS, 1982; PECKER y COLS, 1979), una menor hospitalización de gran parte de los pacientes, etc.

La morbilidad de la técnica parece ser realmente baja, cuando se realiza en pacientes con situación neurológica estable (BOETHIUS y COLS, 1978; MARSHALL y SANGFITT, 1977; PECKER y COLS, 1979).

Para estos últimos autores existe un 1 % de complicaciones serias (hematomas) y en el 2.8 % de los pacientes pueden aparecer déficits transitorios. Estas cifras son análogas a las referidas por OSTERTAG y COLS. (1980), MOSER y BACKLUND (1982), REKATE y COLS, (1981), etc.

La principal limitación de la biopsia estereotáxica estaría representada por la dificultad para obtener el suficiente tejido útil para un correcto examen histológico, lo que ocurre, en la opinión de MOSER y BACKLUND (1984), en el 12 % de los casos.

Otra dificultad estriba en el hecho frecuente de que la lesión tenga áreas con diferentes grados de malignidad, o bien se trate de tumores mixtos, en cuyo caso el estudio histológico puede llevar a un diagnóstico incorrecto. Lo primero ocurrió en el 5 % de los casos de PECKER y COLS (1979), y lo segundo en el 16 % de sus casos.

Los que están en contra de la biopsia estereotáxica, argumentan todas estas limitaciones e incluso la posibilidad de una siembra tumoral facilitada por el procedimiento (CHANG y COLS, 1981).

No tenemos experiencia personal en la realización de biopsias estereotáxicas para el diagnóstico de los tumores de la región pineal. Sin embargo, creemos que las modernas técnicas que permiten realizar estas biopsias guiadas por la TAC, pueden ocupar un importante papel diagnóstico en determinados tumores, particularmente en aquellos cuyo exacta naturaleza sea difícil de establecer en base a sus datos clínicos y morfológicos, e igualmente en aquellos otros, sometidos a radioterapia por una firme sospecha de tumor germinal, y cuyo comportamiento biológico difiera del esperado.

Otras veces, la opción entre realizar una biopsia estereotáxica o un abordaje directo a la lesión, deberá ser cuidadosamente valorada por cada cirujano, en base a su experiencia, sus propias cifras de morbilidad y sobre todo, a los posibles planteamientos terapéuticos de los que una determinada lesión parece poder beneficiarse.

V.8.c. CIRUGIA DIRECTA

Recordemos que la primera era de la cirugía de la región pineal comienza en las primeras décadas del presente siglo, con neurocirujanos como HORSLEY (1910), BRUNNER (1911), PUSSEP (1914), DANDY (1921), KRAUSE (1926) y VAN WAGENEN (1931), quienes no se arredran ante los malos resultados obtenidos.

En 1932 CUSHING escribe que "... la exposición de un tumor pineal nunca es lo suficientemente buena como para permitir un intento de extirpación".

Ya en un segundo periodo, los intentos quirúrgicos estuvieron dirigidos a solucionar la hidrocefalia (STOOKEY y SCARFF, 1936; TORKILDSSEN, 1948), al tiempo que se constataba la posible utilidad de la radioterapia en el tratamiento de estas neoplasias.

Una tercera época se inicia hacia 1970, con las nuevas técnicas neuroquirúrgicas y los logros de la neuroanestesia, que pronto van a permitir abordar la región pineal sin los inconvenientes de unos índice de mortalidad y de morbilidad antes prohibitivos.

Más tarde, la aportación diagnóstica de la TAC, el descubrimiento de los marcadores tumorales y la utilización de nuevas técnicas como el aspirador ultrasónico, nos han llevado al momento presente, en el que contamos con diversas opciones para el manejo de estos tumores, todas ellas basadas en una ampliación de nuestras posibilidades terapéuticas y en un mejor conocimiento de su biología.

Las vías de abordaje a la región pineal son básicamente cuatro, a las que se han introducido diversas modificaciones.

En 1910, HORSLEY recomienda el abordaje supratentorial, con división del tentorio, técnica modificada después por POPPEN y MARINO (1968), JAMIESON (1971) y LAZAR y CLARK (1974).

Hacia 1920, BRUNNER utiliza la vía transcallosa, que sería luego seguida por DANDY (1921).

En 1926, KRAUSE emplea un abordaje infratentorial supracerebeloso, abordaje que sería luego utilizado y defendido a ultranza por STEIN, en 1971.

En 1931, VAN WAGENEN describe el abordaje transventricular y en 1966, POPPEN describe un abordaje occipital, elevando este lóbulo y seccionando el tentorio.

Las distintas ventajas e inconvenientes de todas estas vías son de sobra conocidas por todos los neurocirujanos, y cuando en 1976, OBRADOR y COLS, revisan 78 pacientes recogidos de la literatura, señalan un 45 % de mortalidad para la vía de BRUNNER-DANDY, un 40 % para la vía transventricular de VAN WAGENEN, un 27 % para la vía occipital transtentorial de HORSLEY-POPPE, y un 14 % para la vía supracerebelosa de KRAUSE-STEIN.

Estas cifras de mortalidad han descendido en los últimos años. Así, PLUCHINO y COLS (1989) y STEIN (1984) señalan el 0 % y el 3.75 % de mortalidad, respectivamente, utilizando la vía supracerebelosa. EDWARDS y COLS (1988) y HOFFMAN (1984) no tienen mortalidad empleando las vías supratentoriales, y no son pocos los neurocirujanos que utilizan indistintamente las diferentes vías de abordaje, con resultados óptimos (NEUWELT, 1984; JOOMA y KENDALL, 1983; WOOD y COLS, 1981, etc.).

Es obvio que, aunque cercanos en el tiempo, bien lejos nos encontramos hoy de afirmaciones como la de DAVIDOFF, quien hace solo dos décadas afirmaba que "... tras 50 años de sangrientos y agresivos esfuerzos por parte de varias generaciones de neurocirujanos, la cirugía radical de las lesiones de la región pineal es totalmente infructuosa".

Es también indudable que los avances técnicos de nuestra especialidad, y sobre todo la adquisición del microscopio quirúrgico, de la coagulación bipolar y del aspirador ultrasónico, nos permiten

hoy abordar la región pineal con aceptables cifras de mortalidad y de morbilidad.

Pero además, al tiempo que hemos avanzado en nuestra técnica, también hemos avanzado en el conocimiento biológico de los tumores de la región pineal, y ello nos ha permitido contemplar con optimismo opciones terapéuticas, paradójicamente distintas de aquellas que desde antiguo soñábamos poder realizar.

Hoy día la cuestión no se centra tanto en la técnica quirúrgica para abordar los tumores de la región pineal, como en saber dilucidar cuáles de estos tumores y en qué momento deben ser intervenidos quirúrgicamente, y cuáles son aquellos que deben ser sometidos a otras opciones terapéuticas.

En el momento actual, los abordajes quirúrgicos más racionales parecen ser aquellos que permiten llegar a la región pineal siguiendo un camino extraparenquimatoso, posible sin grandes dificultades, gracias a la relajación cerebral que nos ofrece el anestesista.

Estos abordajes son fundamentalmente la vía supracerebelosa de KRAUSE-STEIN y la vía occipital transtentorial de HORSLEY-POPPEN.

Su mortalidad, cuando se adquiere cierta experiencia, puede oscilar entre el 0 % (SANO, 1976; JENKIN y COLS, 1978; WOOD y COLS, 1981; SANO y MATSUTANI, 1981; JOOMA y KENDALL, 1983; EDWARDS y COLS, 1988) y el 5 % (LAPRAS, 1984).

No es de extrañar que, ante estos aceptables resultados, muchos neurocirujanos defiendan a ultranza la cirugía directa en todos los tumores de la región pineal, lo que permitiría no solo solucionar muchas veces el cuadro patológico, sino además, contar con un diagnóstico histológico seguro, capaz de permitirnos un mayor conocimiento de la biología tumoral y de ayudarnos en la elección del mejor tratamiento coadyuvante posterior.

A estos argumentos se suma el de que un alto porcentaje de tumores de la región pineal (entre un 20 y un 40 %) serían benignos y radiorresistentes (DE GIROLAMI y SCHMIDEK, 1973; STEIN y FETTEL, 1984; HOFFMAN 1984; EDWARDS y COLS, 1988; PLUCHINO y COLS, 1989).

Aún en el caso de tumores marcadamente radiosensibles, como los germinomas, los defensores de la cirugía directa a ultranza señalan que ésta permite reducir la masa tumoral y disminuir la dosis de radioterapia posterior (WARA y COLS, 1977; DEMAKAS y COLS, 1982; WOOD y COLS, 1981; DANOFF y SHELINE, 1984).

En el caso de tumores germinales no germinomatosos, la cirugía permitiría un diagnóstico de certeza y reducir también la masa tumoral, con lo que sería mayor la efectividad de la radioterapia y/o quimioterapia (SANO y MATSUTANI, 1981; HOFFMAN, 1984; LAPRAS, 1984; NEUWELT, 1984; EDWARDS y COLS, 1988).

Para los tumores malignos del parénquima pineal, los pinealoblastomas, el planteamiento sería análogo y, a pesar de que rara vez la cirugía es radical, permite indicar otros tratamientos complementarios.

En los pineocitomas, el tratamiento quirúrgico puede ser radical, aunque para muchos autores, que les consideran tumores malignos, dudosamente curativo (NEUWELT, 1984; RUBINSTEIN, 1982). Sin embargo, la cirugía permite un estudio histológico exhaustivo, que puede orientar el pronóstico (RUBINSTEIN, 1982) e indicar la necesidad de otros tratamientos (NEUWELT, 1984; EDWARDS y COLS, 1988).

En los gliomas de la región pineal, al igual que en los gliomas de otras localizaciones intracraneales, es obvia la eficacia de la cirugía en las formas histológicamente benignas y cuestionable su utilidad en las formas malignas (UEKI y TANAKA, 1980).

Sin embargo, a pesar de todas estas razones, el alto porcentaje de tumores germinales radiosensibles en la región pineal y los buenos

resultados que sobre ellos obtiene la radioterapia, ha llevado a otros autores a defender la conveniencia de someter a la mayor parte de los tumores de esta localización, a un tratamiento inicial de prueba con radioterapia, lo que es conocido como "biopsia biológica" (ISAMAT, 1979) o "radiación diagnóstica" (TAKAKURA, 1984).

Si el tumor responde a la radioterapia, lo que es fácil de comprobar mediante TAC, se completa ésta hasta una dosis de alrededor de 5.000 rads, y si, por el contrario, el tumor no se modifica, se considera no radiosensible y estaría indicada la intervención quirúrgica.

Es indudable que este proceder puede llevar a errores diagnósticos, ya que tumores como los pinealoblastomas, que responden bien a la radioterapia, pueden ser erróneamente diagnosticados de germinomas, y lo mismo ocurre con algunos tumores germinales no germinomatosos, que pueden responder parcialmente a la radioterapia.

Es dudoso, sin embargo, que estos posibles errores diagnósticos supongan importantes errores terapéuticos, ya que en esos casos, la obtención de una muestra histológica y la correcta identificación del tumor, no va a modificar sustancialmente un tratamiento de radioterapia después de la cirugía, y cuya efectividad parece muy dudosamente influenciada por el grado de exéresis quirúrgica (PLUCHINO y COLS, 1989).

Por otra parte, el argumento de que la cirugía de los tumores radiorresistentes se hace más difícil tras la radioterapia (STEIN, 1984; NEUWELT y BETJER, 1984; LAPRAS, 1984) es discutible y no está de acuerdo con nuestra propia experiencia ni con la de autores como ABAY y COLS (1981) o UEKI y TANAKA (1980), quienes incluso llegan a recomendar la radioterapia previa a la cirugía, con la finalidad de reducir la vascularización tumoral.

Nuestra opinión actual es que el abordaje a los tumores de la región pineal puede hoy hacerse, si es necesario, con aceptables índices de morbilidad y mortalidad, pero ante la evidencia de que la

radioterapia soluciona gran parte de dichos tumores, debemos esforzarnos por seleccionar los casos susceptibles de ser sometidos de entrada a uno u otro de dichos tratamientos.

Tal como hemos comprobado en nuestra serie, y en contra de la opinión de NEUWELT y COLS (1979), los germinomas, como prototipo de lesión radiosensible, presentan la mayor parte de las veces un patrón clínico y morfológico (TAC) característico, que permite su identificación sin necesidad de estudio histológico, por lo que es perfectamente válido, en esos casos, iniciar de entrada un tratamiento con radioterapia.

Creemos que solo en aquellas lesiones cuya imagen TAC sea característica de un proceso no radiosensible, o cuando el tratamiento de prueba con radioterapia sea ineficaz, debe plantearse la necesidad de un tratamiento quirúrgico.

Opinamos por tanto, al igual que JOOMA y KENDALL (1983), que en los tumores de la región pineal, el estudio de datos clínicos, el estudio de marcadores tumorales, el estudio de las imágenes de TAC y, si es necesario, la valoración de su respuesta a una pequeña dosis de radioterapia, permite generalmente un diagnóstico específico con alto grado de probabilidad.

De este modo, los germinomas deben ser seleccionados para radioterapia y tan solo en los restantes tumores sería válido plantearse la conveniencia o no de un abordaje quirúrgico a la lesión como pauta inicial de tratamiento.

Como veremos en el siguiente apartado de nuestra discusión, incluso en tumores no germinomas, pero radiosensibles en mayor o menor grado, la radioterapia puede sustituir ventajosamente a la cirugía, en cifras de morbilidad y de eficacia.

V.8.d. RADIOTERAPIA

En épocas pasadas, y debido a la alta mortalidad quirúrgica, el criterio más extendido para el manejo de los tumores de la región pineal fue su tratamiento con radioterapia, tras haber solucionado la hipertensión intracraneal, con la colocación de un sistema de derivación de LCR (BRADFIELD y PEREZ, 1972; CUMMINS y COLS, 1960; DE GIROLAMI y SCHMIDEK, 1973; OBRADOR y COLS (1976; POPPEN y MARINO, 1968).

Sin embargo, tal como anteriormente hemos señalado, la reducción de esta mortalidad, debido a las nuevas técnicas neuroquirúrgicas, ha planteado el problema de la conveniencia o no de una cirugía directa como paso previo a una posible radioterapia posterior.

Por otra parte, también existen dudas y opiniones dispares acerca de cuestiones básicas cuando se aplica radioterapia a estos tumores. Entre estas dudas, podemos citar la conveniencia o no de radiar todo el neuroeje, o el establecimiento de la dosis óptima de radiación.

Hemos discutido con anterioridad los argumentos que esgrimen hoy día los partidarios de la cirugía directa a los tumores de la región pineal, y hemos señalado que, en nuestra opinión, muchos de estos argumentos pueden ser rebatidos.

Un análisis crítico de nuestra propia serie nos muestra que se realizó un abordaje quirúrgico en un número elevado de casos (29 casos), con 3 fallecimientos en relación con la cirugía (aproximadamente 10 % de mortalidad). Si tenemos en cuenta que 2 de estos pacientes tenían un germinoma, potencialmente curable si se hubiera realizado un tratamiento inicial de radioterapia, debemos plantearnos nuestra actitud terapéutica y sentar las bases para intentar seleccionar los pacientes candidatos a la cirugía.

Por otra parte, tumores de alta malignidad biológica, como son considerados los que muestran secreción de marcadores, se han beneficiado en nuestra serie de la radioterapia como tratamiento

único, alcanzando supervivencias largas, dudosamente superables si se hubiera realizado una intervención quirúrgica previa.

Es más, casos de esta naturaleza maligna, sometidos a cirugía y radioterapia posterior, como fueron un carcinoma embrionario y un teratocarcinoma, fallecieron al año de la cirugía, a pesar de haberse beneficiado, teóricamente, de ambos tipos de tratamiento.

Estos resultados apoyan la opinión de que la resección quirúrgica en tumores malignos y, en mayor o menor grado, radiosensibles de la región pineal, no consigue en modo alguno un aumento de la supervivencia (JENKIN y COLS, 1978; DANOFF y SHELINE, 1984), cuando se comparan los resultados con los que se obtienen con el empleo solo de radioterapia.

Es más, aunque la resección quirúrgica fuera útil en estas lesiones, y no tuviéramos cifras de mortalidad, debemos tener en cuenta que en su inmensa mayoría tan solo se pueden realizar extirpaciones parciales o subtotales (DE GIROLAMI y SCHMIDEK, 1973), lo que cuestiona aún más la utilidad de este enfoque terapéutico.

Por otra parte, debemos tener en cuenta la experiencia de muchos autores, en el sentido de que la intervención quirúrgica puede ser responsable de una diseminación de células tumorales en el LCR, y de hecho es fácilmente objetivable que precisamente la mayor incidencia de tumores de la región pineal con siembra y diseminación en LCR, corresponden a series en los que existe un alto porcentaje de tumores verificados histológicamente (CHAPMAN y LINGGOOD, 1980; JENKIN y COLS, 1978; SUNG y COLS, 1978; WAGA y COLS, 1979; WARA y SHELINE, 1978).

Es obvio que esta mayor frecuencia de diseminación tumoral, tal vez relacionable con la cirugía, requiere en estas series una radioterapia obligada sobre región raquídea, con lo que se incrementa la morbilidad.

Actualmente disponemos de medios para predecir la histología de muchos de los tumores de la región pineal, sin necesidad de cirugía.

Entre ellos citaremos una vez más, además de la clínica (edad, sexo, sintomatología) el aspecto TAC de los distintos tumores (ZIMMERMAN y COLS, 1980), la valoración de marcadores tumorales (HAASE y NØRGAARD-PEDERSEN, 1979), y en último término, la respuesta del tumor a pequeñas dosis de radioterapia (GRIFFIN y COLS, 1981; INOUE y COLS, 1979; ONOYAMA y COLS, 1979; JOOMA y KENDALL, 1983).

Tumores como los **germinomas** desaparecen rápidamente con radioterapia. Ya en 1979, INOUE y COLS, refieren que estos tumores se reducen tras 600 rads y desaparecen tras la administración de 1.600-3.000 rads. UEKI y TANAKA señalaron en 1980 que entre 800 y 2.000 rads es la dosis con la que suelen desaparecer la mayoría de estas neoplasias. RICH y COLS (1985) refieren desaparición con dosis entre 2.000 y 3.000 rads y JOOMA y KENDALL (1983) consideran que 1.000 rads son suficientes para controlar estos tumores.

Sin embargo, parece haberse comprobado que pacientes con germinomas de la región pineal, tratados con dosis de radioterapia inferiores a 5.000 rads, muestran un mayor porcentaje de recidivas que los tratados con dosis superiores a 5.000 rads.

Así, SUNG y COLS (1978) señalan que el 88 % de todas las recidivas en estos tumores tienen lugar en la zona pineal, y en relación con haberse aplicado dosis bajas de radiación (3.800-4.000 rads).

Igualmente, SUNG y COLS (1978) encuentran un 47 % de recidivas en pacientes tratados con menos de 5.000 rads sobre la zona pineal, mientras que solo existe un 10 % de recidivas en pacientes tratados con más de 5.000 rads.

También RAO y COLS (1981) observan un 33 % de recidivas en pacientes que recibieron menos de 5.000 rads, frente al 13 % en los que recibieron dosis superiores a los 5.000 rads.

Todo esto hace pensar que dosis entre 5.000 y 6.000 rads deben ser consideradas como las más apropiadas para el tratamiento

radioterápico de estos tumores, lo que contrasta con el hecho de que los germinomas testiculares suelen requerir dosis menores (2.500-3.000 rads).

Es posible que esta diferencia entre los germinomas pineales y los germinomas testiculares obedezca a que estamos tratando lesiones biológicamente distintas, y a favor de esta hipótesis podemos recordar la frecuencia con que encontramos en la región pineal, germinomas con áreas de diferenciación histológica, a veces con células inmunopositivas a la HGC, e incluso tumores germinales mixtos, en los que predomina el componente germinomatoso.

En el caso de la mayoría de los tumores germinales no germinomatosos, parece aceptado por muchos autores que gran parte de ellos muestran una radiosensibilidad parcial y de acuerdo con TAKAKURA (1984), la presencia de marcadores, no siempre presentes, sería de alto valor para su diagnóstico clínico.

Según RICH y COLS (1985) dosis de radioterapia entre 2.000 y 3.000 rads, consideradas como de prueba diagnóstica, pueden o no disminuir el tamaño de la lesión y es frecuente la aparición de diseminación espinal, por lo que muchos autores aconsejan en estos casos ampliar la radioterapia al canal raquideo.

La alta malignidad biológica de estos tumores, si exceptuamos, según nuestra clasificación, los teratomas benignos y teratoides, hace que la radioterapia, aunque útil, no ofrezca grandes supervivencias.

Se ha señalado que cuando estos tumores son HGC y AFP positivos, la radioterapia puede obtener remisiones transitorias, mientras que si son solo HGC o AFP positivos, la radioterapia se muestra menos eficaz, por lo que podría estar indicado entonces un tratamiento con quimioterapia (TAKAKURA, 1984; EDWARDS y COLS, 1988).

En nuestro caso, considerado como coriocarcinoma y posteriormente discutido, en cuanto a que pudiera tratarse de un germinoma con secreción de HGC, se obtuvo una respuesta parcial a los 3.600 rads,

administrándose una dosis de 4.000 rads holocraneal, con 5.000 rads en zona pineal.

En uno de nuestros dos casos con secreción de AFP, se obtuvo una reducción prácticamente completa de la tumoración a los 2.000 rads, completándose el tratamiento con una dosis de 5.000 rads holocraneal y 1.200 sobre raquis.

En el segundo de estos casos, también se obtuvo respuesta tras la radioterapia de prueba, completándose el tratamiento hasta 5.000 rads holocraneal y 2.000 rads sobre raquis.

El **pinealoblastoma** es un tumor muy sensible a la radioterapia y puede regresar con las dosis de prueba de 2.000 a 3.000 rads (SUNG y COLS, 1978; TAKEUCHI y COLS, 1978; WARA y COLS, 1977, 1979). Metastatiza con mucha frecuencia en canal raquideo y pueden encontrarse células tumorales en LCR tras radioterapia, por lo que muchos defienden la radioterapia profiláctica del raquis (LAPRAS, 1984) y la asociación de otros tratamientos, como la quimioterapia.

Todos nuestros pinealoblastomas, histológicamente documentados, fueron tratados con dosis de 5.000 a 5.400 rads, holocraneales, y en uno de ellos, se radió además raquis, con dosis de 1.000 rads, pese a lo cual, desarrolló metástasis en esta localización, dos años después.

Con respecto a los **pineocitomas**, son tumores radiorresistentes y la radiación posterior a la cirugía es discutible.

Suele aplicarse por casi todos los autores, teniendo en cuenta que, para casi todos ellos, estos tumores deben considerarse malignos, o al menos con potencial malignidad (HERRICK y RUBINSTEIN, 1979; NEUWELT, 1984).

Parece ser, sin embargo, que la posible diferenciación histológica en estos tumores, hacia la línea neuronal o neuronal y astrocitaria, condiciona una menor malignidad en la evolución biológica de los mismos (HERRICK y RUBINSTEIN, 1979; RUBINSTEIN, 1982),

mientras que se ha señalado que la rara variante papilar indicaría un pronóstico altamente maligno (TROJANOWSKI y COLS, 1982) .

En nuestra experiencia, la mayoría de estos tumores presentan al microscopio electrónico signos de diferenciación neuronal, si por tales entendemos, tal como señala RUBINSTEIN (1982), la presencia de vesículas de contenido granular en el citoplasma y prolongaciones de las células tumorales. Estos hallazgos no concuerdan necesariamente con la presencia de las grandes rosetas descritas por BORIT y COLS., en 1980 (rosetas pineocitomasas).

Por otra parte, hemos tenido oportunidad reciente de estudiar un pineocitoma papilar, que sería el tercer caso de la literatura, después de la observación de TROJANOWSKI y COLS (1982) y de los 2 casos citados e incluidos en la serie de pineocitomas de la infancia, publicada por D'ANDREA y COLS, en 1987.

Tanto la evolución de nuestro caso como los de la serie de D'ANDREA y COLS (1987), nos llevan a dudar de la mayor agresividad de los pineocitomas papilares, lo que unido a la discrepancia de hallazgos entre el estudio histológico convencional y el estudio de microscopía electrónica en los pineocitomas de nuestra serie, nos lleva a dudar de que los posibles signos de diferenciación celular o estructural tengan una influencia decisiva en el pronóstico de estos tumores.

Creemos, por el contrario, que el pineocitoma debe ser considerado un tumor benigno, o al menos potencialmente benigno, a pesar de que se hayan referido comportamientos agresivos, que tal vez deban ser atribuidos a tumores cuyo encuadre histológico debería haberse hecho más bien como pinealoblastomas que como pineocitomas.

Los 4 pineocitomas de nuestra serie han tenido una magnífica evolución tras la cirugía, único tratamiento válido en estos tumores, sin que a ninguno de ellos, a pesar de lo recomendado en la literatura, se le haya administrado radioterapia posterior.

Con respecto a los gliomas, la indicación de la radioterapia puede ser discutible, y autores como LAPRAS (1984) no recomiendan este tipo de tratamiento tras una extirpación quirúrgica extensa.

Otros autores, como NEUWELT (1984), recomiendan la radioterapia tras la cirugía en todos los gliomas malignos de la región pineal, y la misma actitud adoptan EDWARDS y COLS (1988), tanto en las formas malignas como en los astrocitomas pilocíticos de línea media, aplicando dosis focales entre 5.000 y 5.500 rads.

Es obvio, por último, que en las raras metástasis de la zona, la radioterapia puede tener, al igual que en otras localizaciones intracraneales, una indicación meramente paliativa.

En el pasado, el campo a radiar, en el caso de los tumores de la zona pineal, incluía el tumor y un área marginal. Sin embargo, la observación de que muchos de estos tumores tienden a diseminarse por contigüidad o por siembra en el sistema ventricular (SALAZAR y COLS, 1979) llevaron a la conveniencia de radiar al menos el sistema ventricular, junto con el área específica del tumor (BRADFIELD y PEREZ, 1972; ONOYAMA y COLS, 1979; SALAZAR y COLS, 1979; SUNG y COLS, 1978, WARA y COLS, 1977,1979).

Posteriormente, otros autores han recomendado ampliar el campo de radiación a todo el volumen cerebral, con lo que, en algunas series, se ha logrado disminuir considerablemente el número de recidivas (DANOFF y SHELINE, 1984; CHAPMAN y LINGGOOD, 1980; JENKIN y COLS, 1978). Sin embargo, la cuestión a este respecto no está totalmente resuelta (DANOFF y SHELINE, 1984).

Otro de los problemas a considerar es la conveniencia o no de radiar el raquis, como profilaxis a una eventual siembra en el curso evolutivo de los tumores pineales.

Teniendo en cuenta que la incidencia de siembra espinal en estos tumores es de alrededor del 10 % (DAYAN y COLS, 1966; WARA y COLS, 1979), parece innecesario plantear una radiación raquídea profiláctica de forma indiscriminada. Sin embargo, puede ser

importante conocer si existe un grupo de pacientes que pudiera beneficiarse de este tratamiento.

Generalmente, en ausencia de diagnóstico histológico, se ha considerado en el pasado que la positividad de la citología del LCR y/o de la mielografía, serían indicaciones de radiación espinal (SUNG y COLS, 1978; CHAPMAN y LINGGOOD, 1980).

Sin embargo, ya hemos discutido con anterioridad que la citología del LCR tiene escaso valor diagnóstico, e incluso en pacientes con siembra espinal demostrada, tan solo es positiva en el 25 % de los casos (SUNG y COLS, 1978).

Además, la incidencia de siembra subaracnoidea es altamente variable de unas series a otras y, como también hemos señalado con anterioridad, puede depender de factores como la manipulación quirúrgica previa. En pacientes no sometidos a cirugía, incluso considerando solo el grupo de los germinomas, puede ser tan baja como el 3 % de los casos (SANO y MATSUTANI, 1981).

Teniendo en cuenta que no parece haber aumento de supervivencia atribuible a la inclusión del raquis en los protocolos de radioterapia para los tumores de la región pineal, y que la radiación raquídea se asocia a morbilidad, sobre todo en pacientes jóvenes, parece dudoso establecer la indicación sistemática de una radiación espinal en estos tumores (DANOFF y SHELINE, 1984).

Incluso en tumores como los pinealoblastomas, en los que la radiación espinal profiláctica parece indicada, creemos que esta actitud puede ser discutible, pues curiosamente, en nuestra serie, el único paciente que desarrolló una siembra subaracnoidea espinal fue también el único de los pinealoblastomas que había recibido radiación raquídea profiláctica.

Creemos por tanto, que en el estado actual de nuestros conocimientos, hay suficientes datos para indicar la radioterapia como tratamiento electivo en la mayor parte de los tumores de la región pineal. La radiación debe incluir en el campo la región pineal

y, al menos, la totalidad del sistema ventricular, aceptándose como mínima la dosis de 4.500 rads sobre estas estructuras.

En cuanto a la radiación profiláctica sobre el raquis, no existe una experiencia clara que muestre de forma incuestionable su utilidad, por lo que estimamos que no debe utilizarse de forma sistemática y que es discutible su indicación en determinados tipos de tumor.

Con este planteamiento terapéutico en los tumores de la región pineal, globalmente considerados, se admite actualmente que se pueden obtener cifras de supervivencia, a 5 años, que oscilan entre el 43 y el 87 % de los casos (ONOHAMA y COLS, 1979; MINCER y COLS, 1976; SUNG y COLS, 1978; MAIER y DEJONG, 1967; BRADFIELD y PEREZ, 1972; CUMMINS y COLS, 1960; SMITH y COLS, 1976; SALAZAR y COLS, 1979; GRIFFIN y COLS, 1981; EL-MAHDI y COLS, 1977; RAO y COLS, 1981; ABAY y COLS, 1981).

Estos resultados son corroborados por nuestra propia experiencia, ya que si analizamos globalmente la supervivencia de los pacientes de la serie que hemos estudiado, diagnosticados tentativamente de tumor radiosensible, y en los que la actitud tomada fue la de radioterapia de entrada, encontramos, a los 5 años, un índice de supervivencia aproximado, del 72 %.

V.8.e. QUIMIOTERAPIA

La similitud histológica entre los tumores germinales intracraneales y los tumores germinales de las gónadas, fue el planteamiento básico para tratar con quimioterapia los tumores de la región pineal en los que se reconoce, o se supone, esta estructura histológica.

En la década de los 70 se pudo comprobar que el tratamiento con ciclofosfamida, bleomicina y cisplatino era altamente eficaz en los tumores germinales del ovario (WOLLNER y COLS, 1976; JEREB y COLS, 1979), pauta que sigue siendo utilizada en la actualidad (CANGIR y COLS, 1987).

Por otra parte, se ha comprobado que la combinación de vinblastina, bleomicina y cisplatino, o bien de cisplatino, bleomicina y actinomicina D, es igualmente eficaz en el tratamiento del tumor germinal del testículo, en el adulto (WILLIAMS, 1977; ANDERSON y COLS, 1979; EINHORN y DONOHUE, 1977; FRALEY y COLS, 1979; FEUN y COLS, 1980; EINHORN, 1981), lográndose entre un 60 y un 80 % de remisiones completas.

En 1982, LOGOTHETIS y COLS, comprobaron un claro aumento de supervivencia en sus casos de metástasis intracraneales de tumores germinales, con el empleo de bleomicina, vinblastina y cisplatino, o bien con el empleo de doxorubicina, bleomicina y cisplatino.

En 1983, ATHANASSIOU y COLS señalan la utilidad del metotrexate sistémico e intratecal, en el tratamiento de las metástasis intracraneales de coriocarcinoma. Estos autores incluyeron también, en algunos casos, un tratamiento a base de etopósido y cisplatino.

Tras los resultados de EINHORN y DONOHUE en el tratamiento de los germinomas testiculares con bleomicina, vinblastina y cisplatino, dados a conocer en 1977, se iniciaron diversos protocolos, utilizando esta misma pauta de quimioterapia, para el tratamiento de los germinomas intracraneales (GINDHART y TSUKURA, 1979; NEUWELT y COLS, 1979; ALLEN y ELSON, 1981; ONO y COLS, 1983; SIEGAL y COLS, 1983; RICH y COLS, 1985). Tras confirmarse la respuesta de estas neoplasias al tratamiento, la quimioterapia se ha utilizado cada vez más en los germinomas intracraneales, sobre todo en las recidivas y como arma terapéutica tras haber administrado radioterapia.

En 1976, PRIOLEAU y WILSON tratan un tumor del seno endodermal, de la región pineal, con vinblastina, actinomicina D y ciclofosfamida, logrando su remisión durante 1 año.

En 1979, WILSON y COLS tratan un tumor análogo con vinblastina, procarbina y ciclofosfamida, logrando 9 meses de supervivencia.

Otro caso similar es tratado en 1980 con BCNU por STACHURA y MENDELOW, logrando una supervivencia de 14 meses.

En 1984, BAMBERG y COLS aconsejan, en el tumor del seno endodermal, una terapia con varias drogas, incluyendo vinblastina, actinomicina D y ciclofosfamida, y en ese mismo año, NEUWELT y FRENKEL defienden la utilización de vinblastina, procarbacin, hidroxiaurea, cisplatino, DTIC, citosin-arabinósido, y metilprednisolona.

En cuanto al coriocarcinoma, ya en 1975 se señalan aceptables resultados (4 años de supervivencia), con el empleo de metotrexate y actinomicina D (OHASHI y COLS, 1975).

En 1979, HAASE y NIELSEN publican remisiones de unos 2 años, en estos tumores, con el empleo de actinomicina D, metotrexate y bleomicina.

En 1980, KAWAKAMI y COLS reúnen las experiencias de LI y COLS (1956) y de ROSS y COLS (1965), sobre la efectividad del metotrexate y de la actinomicina D en estos tumores, y tratan 2 casos de coriocarcinoma intracraneal con ambas drogas, obteniendo supervivencias de 5 y de 3 años y medio.

En 1985, RICH y COLS, tratan un supuesto coriocarcinoma intracraneal, con marcadores positivos (HGC), con cisplatino, vinblastina y bleomicina, obteniendo 15 meses de supervivencia.

Por último, hemos de citar que recientemente se ha señalado la efectividad, en estos tumores, de una combinación de 6-mercaptopurina, CCNU, vinblastina, metotrexate y ciclofosfamida (EDWARDS y COLS, 1988).

Muchos menos datos existen acerca del tratamiento quimioterápico del carcinoma embrionario de la región pineal.

En 1975, SAKATA y COLS tratan con bleomicina un tumor mixto, cuyo componente de carcinoma embrionario había dado metástasis, sin obtener buenos resultados. Análogos resultados obtienen ARITA

y COLS (1978), logrando, sin embargo, pequeñas remisiones con vinblastina y bleomicina (ARITA y COLS, 1980).

En 1981, WOOD y COLS utilizan en estos tumores vinblastina, actinomicina D y ciclofosfamida, también con malos resultados.

También en el **pinealoblastoma** se han realizado intentos de quimioterapia, utilizando los mismos agentes que se suelen utilizar para otros tumores neuroectodérmicos primitivos (cisplatino, ciclofosfamida, vinblastina y VP16).

Otra pauta para los pinealoblastomas, basada en los resultados de BLOOM (1975) en meduloblastomas, consiste en el empleo de vinblastina, metotrexate y CCNU.

En 1981, WOOD y COLS publican su experiencia con 1 caso tratado con vinblastina, adriamicina, ciclofosfamida, metotrexate, citosin-arabinósido e hidrocortisona, obteniendo una remisión inicial que fue seguida de recidiva.

En 1984, NEUWELT y FRENKEL defienden el empleo de metotrexate, ciclofosfamida y procarbina, en combinación con una rotura osmótica de la barrera hematoencefálica.

En los años siguientes, se realizan diversos intentos terapéuticos con cisplatino, VP16, ciclofosfamida y vinblastina.

Por último, en 1988, EDWARDS y COLS recogen su experiencia en estos tumores con el empleo de 6-tioguanina, CCNU, procarbina, dibromodulcitol y vinblastina, y señalan remisiones de 3 años.

En cuanto a otros tumores de la región pineal, como pueden ser los gliomas, no hay evidencia de que la quimioterapia ofrezca una utilidad significativa.

Como resumen de todo lo expuesto, podemos admitir que la quimioterapia se muestra útil en el tratamiento de los tumores de origen germinal que se dan en la región pineal.

La experiencia acumulada hasta el presente se centra, sobre todo, en los casos de recidiva tras radioterapia (NEUWELT y FRENKEL, 1984; NEUWELT y COLS, 1979 y 1980; EDWARDS y COLS, 1988), y como terapia coadyuvante a la misma, en tumores considerados de alta malignidad, como pueden ser los tumores del seno endodermal (TAKAKURA, 1984; BAMBERG y COLS, 1984; MATSUTANI, 1986).

No obstante, hemos de resaltar que algunos autores defienden el empleo de la quimioterapia tras la cirugía, en determinados tumores. Así, UEKI y TANAKA (1980) emplean esta pauta en teratomas malignos y tumores radiorresistentes, y MATSUTANI (1986) defiende en los pinealoblastomas administrar primero quimioterapia y luego radioterapia, ya que la radioterapia previa puede disminuir la tolerancia a la quimioterapia.

Existen indicios de que la quimioterapia, como tratamiento único, puede ser tan eficaz como la radioterapia en el caso de los germinomas. No obstante, esta posibilidad no está bien establecida en el momento actual y hay quien opina que esta opción podría ser válida en los tumores germinales no germinomatosos, siendo más lógico utilizar radioterapia en los germinomas, donde es perfectamente conocida su eficacia (STEIN y FETELL, 1984).

En cualquier caso, cuando se combina la quimioterapia con la radioterapia, debe tenerse en cuenta una posible suma o acumulación de efectos secundarios (BLOOM, 1975).

En nuestra experiencia personal, pocos datos podemos aportar al tratamiento quimioterápico de los tumores germinales de la región pineal, pero ante los buenos resultados obtenidos con radioterapia, creemos que la quimioterapia debe quedar reservada como un arma terapéutica final para aquellos casos en que hallan fallado otras alternativas terapéuticas, o cuando se constate recidiva o diseminación en un paciente previamente radiado.

V.8.f. RESUMEN DE MANEJO TERAPEUTICO

Ante la experiencia recogida de la literatura, hemos tratado de realizar un análisis crítico de nuestros propios resultados, al objeto de conocer las posibles diferencias en la evolución de nuestros pacientes, según que en su manejo se hubiera adoptado una u otra de las posibles actitudes terapéuticas hoy día a nuestro alcance.

Para ello, hemos descartado aquellos casos en los que el diagnóstico por TAC fue obvio, como son los 2 meningiomas (casos 3 y 30), los 3 quistes aracnoideos (casos 4, 32 y 37), la malformación arteriovenosa (caso 10), el caso que falleció por hidrocefalia aguda antes de que se planteara ningún tipo de tratamiento (caso 35), la metástasis de un carcinoma pulmonar ya reconocido (caso 47), el caso con una hemorragia en la región pineal, que no aceptó ningún tipo de tratamiento (caso 27) y el quiste de probable origen parasitario, diagnosticado posteriormente de cisticercosis, y en el que no se consideró oportuno plantear ninguna opción terapéutica, ante la buena evolución después de la colocación de una derivación (caso 38).

Si excluimos estos 10 casos, quedan en la serie 40 procesos expansivos en los cuales se planteó la necesidad de tratar la lesión y en los cuales, tras solucionar la hidrocefalia con una derivación, en los casos que lo precisaron, se podía haber optado por una de estas dos alternativas: someter al paciente a una cirugía directa sobre el tumor, o bien someter al paciente a una radioterapia de prueba, como manejo inicial.

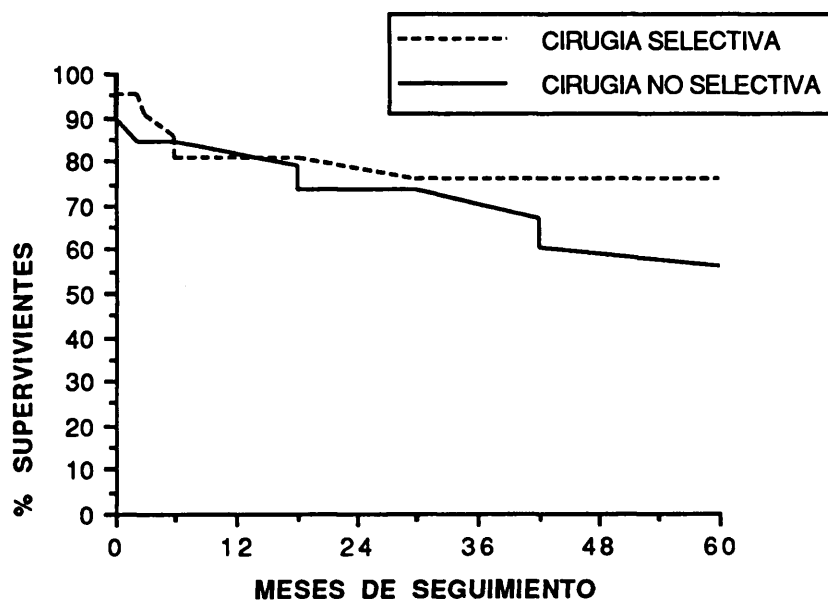
Tal vez la falta de un criterio firmemente establecido en los casos más antiguos de la serie, nos ha permitido ahora comparar los resultados de una u otra de estas dos opciones de manejo terapéutico.

Así, podemos apreciar que la cirugía directa fue escogida en 19 casos (casos 1,2,6,8,14,15,23,26,28,31,34,36,39,40,41,42,48,49 y 50),

con una mortalidad quirúrgica del 10.5 %, que podría haberse evitado, ya que, en este grupo, los 2 fallecimientos directamente relacionables con la cirugía fueron 2 germinomas, potencialmente curables si se hubieran sometido a radioterapia como tratamiento inicial.

Por el contrario, se eligió una radioterapia de prueba en 21 casos (casos 5,7,9,11,12,13,16,17,18,19,20,21,22,24,25,29,33,42,44,45 y 46), de los cuales fueron sometidos a cirugía 6 casos, tras constatar la ineficacia de la radioterapia. Estos casos fueron 2 pineocitomas, 1 astrocitoma, 1 quiste glial, 1 cavernoma y 1 glioblastoma), con una mortalidad directamente relacionable con la cirugía, del 16.6 % (el caso 44, correspondiente a un cavernoma con extensión a tectum mesencefálico y vermis superior).

Las curvas de supervivencia para estos dos grupos de pacientes (cirugía no selectiva y cirugía selectiva), analizadas con el método actuarial de Kaplan-Meier, nos han mostrado que no existen diferencias significativas entre ambos, (gráfica 33), sin que tampoco se observen diferencias significativas excluyendo del estudio las muertes relacionadas con la cirugía.



GRAFICA 33

Por consiguiente, podemos admitir que, en términos de supervivencia, el criterio de cirugía como tratamiento inicial de un tumor de la región pineal, cuyo comportamiento a la radioterapia no puede ser establecido por no contar con un diagnóstico histológico de presunción, no aporta ventajas respecto de la segunda opción de manejo, es decir, someter al paciente a un tratamiento de prueba con dosis bajas de radioterapia y solo si se comprueba su ineficacia, proceder a la cirugía.

El análisis de los datos obtenidos en nuestro estudio, junto con la evidencia de que, en nuestro entorno geográfico, una gran parte de los tumores de la región pineal son potencialmente curables o controlables con la radioterapia, nos ha llevado a admitir como válidos los criterios de actitud terapéutica que resumimos a continuación:

- El primer paso en el manejo de un tumor de la región pineal debe ser solucionar la posible hidrocefalia, mediante la colocación, si es necesario, de una derivación de LCR.
- Los posibles **germinomas**, con unas peculiaridades clínicas y morfológicas (TAC), que permiten su sospecha la mayor parte de las veces, deben ser sometidos de entrada a radioterapia, con control TAC de efectividad, a los 2.000 rads.
- Si hay evidencia de respuesta, se completa el tratamiento hasta una dosis de 5.000-5.500 rads sobre zona tumoral y 4.000-4.500 rads sobre el resto del volumen craneal. La limitación del campo de radioterapia a la línea media (sistema ventricular) puede tener la misma efectividad y no creemos necesario administrar radioterapia sobre el raquis, a no ser que exista evidencia de diseminación subaracnoidea.
- Los **meningiomas** de la región pineal pueden ser también fácilmente diagnosticados en base a datos clínicos y morfológicos (TAC y arteriografía), y deben ser sometidos de entrada a cirugía.

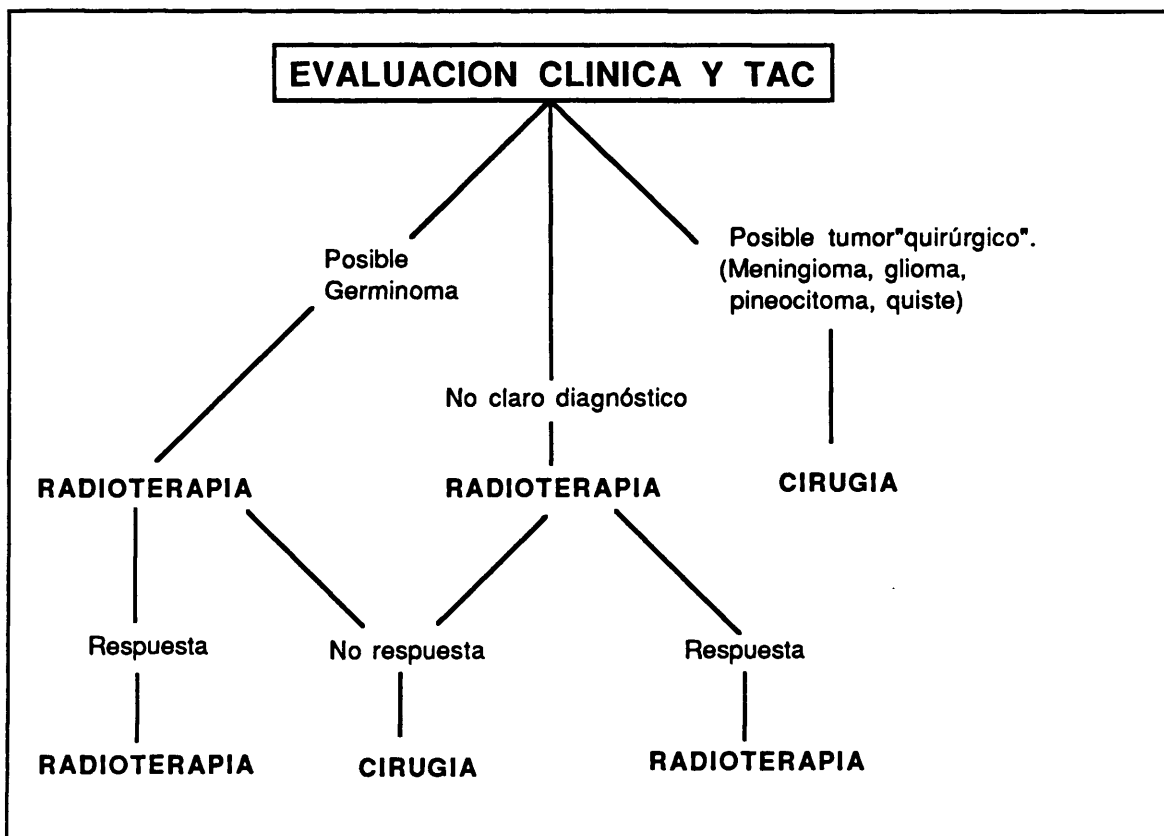
- Los **gliomas** poseen también, la mayor parte de las veces, suficientes datos de TAC para sospechar su naturaleza y, por regla general, deben ser sometidos a cirugía. La administración posterior de radioterapia debe plantearse en virtud del grado de resección y de la malignidad histológica.
- Los eventuales **quistes aracnoideos** de la cisterna de la lámina cuadrigémina pueden ser fácilmente curados con una derivación ventriculoperitoneal, teniendo en cuenta que algunos requerirán, en última instancia, la colocación de una derivación directamente desde el quiste al peritoneo.
- Otras lesiones no tumorales, como las **malformaciones arteriovenosas**, pueden tratarse hoy día mediante técnicas endovasculares y, en cualquier caso, su diagnóstico plantea los mismos problemas terapéuticos que en otras localizaciones intracraneales.
- Cuando una masa en la región pineal no pueda ser incluida en ninguno de los grupos anteriores, la actitud terapéutica debe ser la administración de radioterapia de prueba. Si tras 3.000 rads no hay evidencia de respuesta al tratamiento, la lesión debe ser abordada quirúrgicamente y en virtud de su diagnóstico, plantear la conveniencia de radioterapia coadyuvante posterior, aun cuando en estos casos estimamos que la efectividad de la radioterapia es discutible.
- Por último, creemos que la quimioterapia debe quedar reservada, por regla general, para tratar recidivas o diseminaciones de tumores germinales previamente radiados. En estos casos, puede ser útil, casi siempre con un carácter meramente paliativo, la asociación de vinblastina, bleomicina y cisplatino.

Estas normas de manejo terapéutico inicial han permitido en nuestra serie, cuando han sido aplicadas, lograr la supervivencia de todos los pacientes con un germinoma pineal, tras un periodo medio de seguimiento superior a los 8 años, y lograr un 72 % de supervivencia global, a 5 años, en tumores generalmente

considerados malignos en la literatura, y cuyo concepto de malignidad biológica tal vez deba ser revisado a la luz de nuestros datos.

Finalmente, y como resumen de todas estas consideraciones, mostramos, de forma esquemática, nuestro enfoque terapéutico inicial en los tumores de la región pineal.

MANEJO DE UN TUMOR DE LA REGION PINEAL



VI. CONCLUSIONES

Como consecuencia de nuestro trabajo hemos obtenido una serie de conclusiones que en parte reflejan la confirmación de datos ya establecidos en la literatura, y que en parte constituyen aportaciones personales al estudio biológico de los tumores de la región pineal.

Puesto que al hacer un resumen del manejo terapéutico de estas lesiones, ya hemos señalado algunas de nuestras reflexiones al respecto, trataremos de exponer aquí lo que consideramos, en cierto modo, las conclusiones más destacadas de nuestro trabajo:

1ª.- En nuestro país, los procesos expansivos de la región pineal representan alrededor del 0.7 % de todos los procesos expansivos intracraneales.

2ª.- En nuestro entorno geográfico, el grupo más numeroso de procesos expansivos de la región pineal está representado por los germinomas (alrededor del 35 %), seguido de lesiones no tumorales (alrededor del 20 %), de tumores de vecindad, como meningiomas, gliomas y eventualmente metástasis (alrededor del 18 %), de tumores del parénquima pineal (14 %), y, en último lugar, de tumores germinales no germinomatosos, que representan alrededor del 12 %.

3ª.- Los germinomas son tumores cuyo diagnóstico exacto puede ser establecido con alta fiabilidad, en base a sus peculiares características clínicas y morfológicas. Ello permite su selección para un tratamiento de radioterapia, que consideramos electivo para estos tumores, y capaz de lograr su curación completa.

4ª.- Consideramos la radioterapia como el tratamiento electivo de los tumores germinales no germinomatosos que muestran secreción de marcadores (HGC y/o AFP). Este tratamiento permite su control y eventualmente, largas supervivencias.

5ª.- Estimamos que la cirugía, como manejo inicial de tratamiento para aquellos tumores de la región pineal cuyo diagnóstico no sea facilmente establecido en base a la clínica y a la TAC, no aporta ventajas respecto de una actitud terapéutica que se base en la administración de radioterapia de prueba, seguida de cirugía, si se comprueba la radiorresistencia del tumor, o bien de una dosis complementaria de radioterapia, si se objetiva la radiosensibilidad del mismo.

6ª.- Consideramos los pineocitomas como tumores cuyo tratamiento electivo es la cirugía y en los cuales la evolución biológica es impredecible. A pesar de su naturaleza infiltrativa local, y en contra de lo sugerido por numerosos autores, consideramos innecesaria la administración sistemática de radioterapia tras su extirpación quirúrgica radical.

7ª.- Los pineocitomas muestran un patrón inmunohistoquímico característico, que apoya la hipótesis de su origen a partir de la célula neuroectodérmica del parénquima pineal. Este patrón se caracteriza por la positividad de la práctica totalidad de las células a la ENS y de grupos celulares aislados a la proteína S-100.

8ª.- No hemos encontrado evidencias inmunohistoquímicas a favor del concepto, defendido por ZÜLCH, por SANO y por MATSUTANI, entre otros, de que existe, como entidad propia, un tumor derivado del parénquima pineal, con un patrón de dos tipos celulares. En nuestra opinión, y en base al estudio inmunohistoquímico realizado, el pinealoma de ZÜLCH debe ser incluido dentro del grupo de los germinomas.

9ª.- Las células linfoides presentes en el estroma de los germinomas presentan una expresión fenotípica que sugiere un patrón peculiar de respuesta inmunológica. En su mayor parte son linfocitos T, de los cuales el 90 % expresan un fenotipo de linfocitos auxiliares y el 10 % un fenotipo de linfocitos supresores. Los linfocitos tipo NK representan menos del 1 % de la población linfocitaria en estos tumores.

10ª.- Ante la confusión de terminología en las clasificaciones de los tumores de la región pineal, hemos creído oportuno introducir una nueva clasificación para los procesos expansivos de esta región. Nuestra clasificación agrupa los tumores siguiendo un concepto histogenético y considera los teratomas y teratoides dentro del grupo de los tumores germinales, en base al concepto diferenciativo de la célula germinal establecido por TEILUM en 1965.

VII. BIBLIOGRAFIA.

ABAY IEO, LAWS ER, GRADO GL, BRUCKMAN JE, FORBES GS, GOMEZ MR, SCOTT M. Pineal tumors in children and adolescents. *J Neurosurg* 55:889-895,1981.

ABE H, ABE K. TSUGANESAWA M. An autopsy of intracranial teratoid tumor with metastasis to the lungs. *Iryo (Tokyo)* 26:49-52,1972.

ABELEV GI. Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. *Adv Cancer Res* 14:295-358,1970.

ACHUCARRO N, SACRISTAN JM. Investigaciones histológicas e histopatológicas sobre la glandula pineal humana. *Trab Lab Invest Biol* 10:185-208,1912.

ADAMS RD, RICHARDSON EP. Case 38521: Pinealoma, astrocytomatous form. *N Engl J Med* 247:1036-1040,1952.

ALBRECHTSEN R, KLEE JG, MØLLER JE. Primary intracranial germ cell tumours including five cases of endodermal sinus tumour. *Acta Pathol Microbiol Scand (A) Suppl* 233. 80:32-38, 1972.

ALBRIGHT L, REIGEL DH. Management of hydrocephalus secondary to posterior fossa tumors. *J Neurosurg* 46:52-55,1977.

ALLEN JC, HELSON L. High-dose cyclophosphamide chemotherapy for recurrent CNS tumors in children. *J Neurosurg* 44:749-756,1981.

ALLEN y COLS. Citado por NEUWELT EA, FRENKEL EP. Germinomas and other pineal tumors: Chemotherapeutic responses. In: NEUWELT EA (Ed). *Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1984. p: 341.

ALLEN JC, NISSELBAUM J, EPSTEIN F, ROSEN G, SCHWARTZ MK. Alphafetoprotein and human chorionic gonadotropin determination in cerebrospinal fluid. An aid to the diagnosis and management of intracranial germ cell tumors. *J Neurosurg* 51:368-374,1979.

ALVAREZ EO, HANCKE JL, ADVIS JP. Indirect evidences of prolactin involvement in precocious puberty induced by hypothalamic lesions. *Acta Endocrinol* 85:11-17,1977.

AMACHER AL, SHILLITO J Jr. The syndromes and surgical treatment of aneurysms of the great vein of Galen. *J Neurosurg* 39:89-98,1973.

ANDERSON RE. Diagnostic radiology of pineal tumors. In: NEUWELT EA. (Ed). Williams & Wilkins. Baltimore 1984.

ANDERSON T, WALDMAN TA, JAVADPOUR N, GLATSTEIN E. Testicular germ-cell neoplasms: Recent advances in diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 90:373-385,1979.

ANTON-TAY F, CHOU C, ANTON S, WURTMAN RJ. Brain serotonin concentration: Elevation following intraperitoneal administration of melatonin. *Science* 162:277-278,1968.

APUZZO MLJ, DAVEY LM, MANUELIDIS EE. Pineal apoplexy associated with anticoagulant therapy. *J Neurosurg* 45:223-226, 1976.

APUZZO MLJ. Surgery of the Third Ventricle. Williams & Wilkins. Baltimore. 1987.

ARAKI CH, MATSUMOTO S. Statistical reevaluation of pinealoma and related tumors in Japan. *J Neurosurg* 30:146-149,1969.

ARENDT A. Histologisch-diagnostischer Atlas der Hirngeschwülste des Zentralnervensystem und seiner Anhangsgebilde. Fisher G. Jena 1964.

ARENDT J, WIRZ-JUSTICE A, BRADTKE J. Animal rhythm of serum melatonin in man. *Neurosci Lett* 7:327-330,1977.

ARITA N, BITOH S, USHIO Y, HAYAKAWA T, HASEGAWA H, FUJIWARA M, OKAZI K, PARKHEN L, MORI T. Primary endodermal sinus tumor with elevated serum and CSF alphafetoprotein levels. *J Neurosurg* 53:244-248,1980.

ARITA N, USHIO Y, ABEKURA M, KOSHINO M, HAYAKAWA T. Embryonal carcinoma with teratomatous elements in the region of the pineal gland. *Surg Neurol* 9:198-202,1978.

ARLANT PA, GRUNNET ML, HEILBRUN MP. Primary malignant melanoma of the pineal region. *Surg Neurol* 7:121-123, 1977.

ASKANAZY M. Teratom und Chorioepitheliom der Zirbel. *Verh Dtsch Ges Pathol* 10:58-76,1906.

ATHANASSIOU A, BEGENT RHJ, NEWLANDS ES, PARKER D, RUSTIN GJS, BAGSHAVE KD. Central nervous system metastases of choriocarcinoma: 23 year's experience at Charing Cross Hospital. *Cancer* 52:1728-1735,1983.

AXELROD J, DALY J. Pituitary gland: enzymatic formation of methanol from S-adenosylmethionine. *Science* 150:892, 1965.

AXELROD LL. Endocrine dysfunction in patients with tumors of the pineal region. In: *Tumors of the Pineal*. SCHMIDEK H. (Ed). New York: Masson 1977.

BAGGENTOSS AH, LOVE JG. Pinealomas. *Arch Neurol Psychiat Chicago* 41:1187-1206,1939.

BAILEY P, CUSHING H. A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study of Prognosis. Lippincott JB.(Ed) Philadelphia, 1926.

BAILEY P, CUSHING H. Medulloblastoma cerebelli. A common type of midcerebellar glioma of childhood. *Arch Neurol Psychiatry* 14:192-224,1925.

BALAGURA S, SHULMAN K, SOBEL EH. Precocious puberty of cerebral origin. *Surg Neurol* 11:315-326,1979.

BALHUIZEN JC, BOTS GTHAM, SCHABERG A, BOSMAN FT. Value of cerebrospinal fluid cytology for the diagnosis of malignancies in the central nervous system. *J Neurosurg* 48:747-753,1978.

BAMBERG M, METZ K, ALBERTI W, HECKEMANN R, SCHULZ V. Endodermal sinus tumor of the pineal region. Metastases through a ventriculoperitoneal shunt. *Cancer* 54:903-906,1984.

BARANY E. Verein für Psychiatrie and Neurologie in Wien. *Klin Wochenschr* 26:480-482, 1913.

BARBER SG, SMITH JA, HUGHES RC. Melatonin as a tumor marker in a patient with pineal tumor. *Br Med J* 2:328 1978.

BARCHAS JD, Da COSTA F, SPECTOR S. Acute pharmacology of melatonin. *Nature* 214:919-920,1967.

BARDASANO RJL. *La Glandula Pineal*. Blume Ed. Madrid. 1978.

BARGMANN W. Die Epiphysis cerebri. Handb mikrosk Anatom d Menschen. W von Möllendorff Ed. VI/4. Springer. Berlin 1943. pp 309-502.

BARLOW CF, RICHARDSON EP, ROBBY ST. Spinal cord compression associated with a tumor in the pineal region. N Engl J Med 291:837-843,1974.

BARTSCH H, BARTSCH C. Effect of melatonin on experimental tumors under different photoperiods and times of administration. J Neural Trans 52:269-279,1981.

BAUER HG. Endocrine and metabolic conditions relating to pathology in the hypothalamus: a review. J Nerv Ment Dis 128:323-338,1959.

BAYEROVA G, BAYER A. Beitrag zur Fermenthistochemie der menschlichen Epiphyse. Acta Histochem 28:169-173, 1967.

BEELEY JM, DALY JJ, TIMPERLY WR, WARNER J. Ectopic pinealoma: an unusual clinical presentation and a histochemical comparison with a seminoma of the testis. J Neurol Neurosurg Psychiat 36:864-873,1973.

BENHAM FJ, POVEY MS, HARRIS H. Placental-like alkaline phosphatase in malignant and ovarian tumors. Clin Chim Acta 86:201-215,1978.

BENJAMIN JC, FURNEAUX CE, SCHOLTZ CL. Pineal astrocytoma. Surg Neurol 23:139-142,1985.

BENSON B, MATTEWS MJ, RODIN AE. Studies on a non melatonin pineal antigonadotrophin. Acta Endocrinol 69:257-266,1972.

BENSON B, MATTHEWS MJ, RODIN AE. A melatonin-free extract of bovine pineal with antigonadotropic activity. Life Sci 10: 607-612,1971.

BERBLINGER W. Zur Kenntnis der Zirbelgeschwülste. Z Gesamte Neurol Psychiatr 95:741-761,1925.

BEST PV. A medulloblastoma-like tumor with melanin formation. J Pathol 110:109-111,1973.

BESTLE J. Extragonadal endodermal sinus tumours originating in the region of the pineal gland. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 74:214-222,1968.

BING JF, GLOBUS JH, SIMON H. Pubertas Praecox: a survey of the reported cases and verified anatomical findings; with particular reference to tumors of the pineal body. *J Mt Sinai Hosp* 4:935-965,1938.

BISHOP W, FAWCETT CP, KRULICH L, Mc CANN SM. Acute and chronic effects of hypothalamic lesions on the release of FSH, LH and prolactin in intact and castrated rats. *Endocrinology* 91:643-656,1972.

BLANE G. Case of a tumor found in the situation of the pineal gland. *Trans Soc Improv Med Knowl* 2:198-207,1800.

BLASK DE. Potential sites of action of pineal hormones within the neuroendocrine-reproductive axis. In: *The Pineal Gland*. Vol 2. REITER RJ. (Ed). Boca Raton Fla: CRC Press. 1981. pp: 189-216.

BLOOM HJG. Combined modality therapy for intracranial tumors. *Cancer* 35:111-120,1975.

BLOOM HJG, WALLACE ENK, HENK JM. The treatment and prognosis of medulloblastoma in children. A study of 82 verified cases. *Am J Roentgenol* 105:43-62,1969.

BOETHIUS J, COLLINS VP, EDNER G. Stereotactic biopsies and computer tomography in gliomas. *Acta Neurochir (Wien)* 40:223-232,1978.

BOOTH CB, SCHWARTZ E, JANIS R, KRUEGER EG. Atypical teratoma (pinealoma): Meningoencephalitic and endocrine manifestations. *Neurology* 13:999-1010,1963.

BORDEN S, WEBER AL, TOCH R, WANG CC. Pineal germinoma. Long-term survival despite hematogenous metastases. *Am J Dis Child* 126:214-216,1973.

BORIT A, BLACKWOOD W, MAIR WGP. The separation of pineocytoma from pineoblastoma. *Cancer* 45:1408-1418,1980

BORIT A, BLACKWOOD W. Pineocytoma with astrocytomatous differentiation. *J Neuropathol Exp Neurol* 102:253-258,1979.

BORIT A. Embryonal carcinoma of the pineal region. *J Pathol* 97:165-168,1969.

BOVIER-LAPIERRE M, DAVID M, JEUNE M. Manifestations endocriniennes des lésions de la région pinéale chez l'enfant. *Oto-Neuro-Ophthal* 45,7-16, 1973.

BRACKETT CE, RENGACHARY SS. Arachnoid cysts. In: *Neurological Surgery*. YOUNG JR.(Ed) Philadelphia, Saunders,1982

BRADFIELD JS, PEREZ CA. Pineal tumors and ectopic pinealomas. Analysis of treatment and failures. *Radiology* 103:399-406,1972.

BRADY LW. The role of radiation therapy. In *Pineal Tumors*. SCHMIDT H.(Ed). New York Masson 1977 pp:127-132.

BRAUNSTEIN GD, VAITUKAITIS JL, CARBONE PP, ROSS GT. Ectopic production of human chorionic gonadotrophin by neoplasms. *Ann Intern Med* 78:39-45,1973.

BRAVO G, VAQUERO J, MARTINEZ R, CABEZUDO J. Conservative management of a mesencephalic tuberculoma. Case report. *J Neurosurg* 55:287-288,1981.

BRIHAYE J. Diagnostic histologique différentiel des pinéalomes. *Rev Belge Pathol Med Exp* 25:148-256,1956.

BRIMIJOIN S. Microtubules and the capacity of the system for rapid axonal transport. *Fed Proc* 41:2312-2316,1982.

BROWNSTEIN M, AXELROD J. Pineal gland: 24 hour rhythm in norepinephrine turnover. *Science* 184:163-165,1974.

BRUNNER C, RORSCHACH H. Über einen Fall von Tumor der Glandula pinealis cerebri. *Cor Blatt Schweiz Ärzte* 41:642-643,1911.

BURGER PC, VOGEL RS. *Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings*. Wiley J. New York 1976.

CADEAU BJ, BLACKSTEIN ME, MALKIN A. Increased incidence of placenta-like alkaline phosphatase activity in breast and genitourinary cancer. *Cancer Res* 34:729-732,1974.

CALVO J, BOYA J. Postnatal evolution of the rat pineal gland: Light microscopy. *J Anat* 138:45-53,1984.

CAMINS MB, SCHLESINGER EB. Treatment of tumors of the posterior part of the third ventricle and the pineal region: A long term follow-up. *Acta Neurochir* 40:131-143,1978.

CAMP JD. Significance of intracranial calcification in the roentgenologic diagnosis of intracranial neoplasms. *Radiology* 55:659-667,1950.

CANGIR A, SMITH J, Van EYS J. Improved prognosis in children with ovarian cancers following modified VAC (vincristine sulfate, dactinomycin and cyclophosphamide) chemotherapy. *Cancer* 42:1234-1238, 1978.

CARDINALI DP, FREIRE F. Melatonin effects on brain. Interaction with microtubule protein, inhibition of fast axoplasmic flow and induction of crystalloid and tubular formations in the hypothalamus. *Mol Cell Endocrinol* 2:317-330,1975.

CARDINALI DP, LYNCH HJ, WURTMAN RJ. Binding of melatonin to human and rat plasma proteins. *Endocrinology* 91:1213-1218,1972.

CARDINALI DP, LYNCH HJ, WURTMAN RJ. Uptake and effects of melatonin on the synthesis of proteins by the rat cerebral cortex. *Life Sci* 13:823-833,1973.

CARDINALI DP. Melatonin. A mammalian pineal hormone. *Endocr Rev* 2:327-346,1981.

CARRILLO R, RICOY JR, Del POZO JM, GARCIA-URIA J, HERRERO J. Dissemination with malignant changes from a pineal tumor through the corpus callosum after total removal. *Child's Brain* 3:230-237,1977.

CASTAIGNE P, ESCOUROLLE R. Etude topographique des lésions anatomiques dans les hypersomnies. *Rev Neurol (Paris)* 116:547-584,1967.

CASTELLANO F, RUGGIERO G. Meningiomas of the posterior fossa. *Acta Radiol (suppl)* 104:1-77,1953.

CHAN HSL, HUMPREYS RP, HENDRICK EB, CHUANG SH, FITZ CHR, BECKER LE. Primary intracranial choriocarcinoma: A report of two cases and a review of the literature. *Neurosurgery* 15:540-545,1984.

CHANG CG, KAGEYAMA N, KOBAYASHI T, YOSHIDA J, NEGORO M. Pineal tumors: clinical diagnosis, with special emphasis on the significance of pineal calcification. *Neurosurgery* 8:656-667,1981

CHAPMAN PH, LINGGOOD RM. The management of pineal area tumors: A recent reappraisal. *Cancer*: 1253-1257,1980.

CHRISTOFF N, ANDERSON PJ, BENDER MB. Convergence and retractor nystagmus. *Trans Am Neurol Assoc* 85:29-32,1960.

CHU EW, WURTMAN RJ, AXELROD J. An inhibitory effect of melatonin on the estrous phase of the estrous cycle of the rodent. *Endocrinology* 75:238-242,1964.

CLAR HE, REINHARDT V, GERHARD L, HENSELL V. Clinical and morphological studies of pineal tumours. *Acta Neurochir* 46:59-76,1979.

CLEMENTI F, DE VIRGILIIS G, FRASCHINI F, MESS B. Modifications of pituitary morphology following pinealectomy and the implantation of the pineal body in different areas of the brain. *Proc VIth Intern Congr Electr microsc Kyoto, Tokyo. Maruzen, 1966. pp 539-540.*

COGAN DG. Convergence nystagmus. *Arch Ophthalmol* 62:295-298,1959.

COLE H. Tumours in the region of the pineal. *Clin Radiol* 22:110-117,1971.

COLLIN JP. Differentiation and regression of the cells of the sensory line in the epiphysis cerebri. In: *The Pineal Gland*. Wolstenholme GEW, Knight J. (Ed). London: Churchill. pp:79-120,1971.

COLLIN JP. La rudimentation des photorécepteurs dans l'organe pinéal des vertébrés. *Colloques internationaux du Centre nationale de la recherche scientifique* 226:393-408,1976.

COLLINS CC, O'MEARA D, SCOTT AB. Muscle tension during unrestrained human eye movements. *J Physiol* 245:351-369,1975.

CONWAY LW. Stereotaxic diagnosis and treatment of intracranial tumors including an initial experience with cryosurgery for pinealomas. *J Neurosurg* 38:454-460 1973.

COOPER ERA. Human pineal gland and pineal cysts. *J Anat* 67:28-46,1932

COPTY M, BEDARD F, TURCOTTE JF. Successful removal of an entire calcified aneurysm of the vein of Galen. *Surg Neurol* 14:396-400,1980.

CRAVIOTO H, DART D. The ultrastructure of "pinealomas" (seminoma like tumor of the pineal region). *J Neuropathol Exp Neurol* 32:552-565,1973.

CUMMINS FM, TAVERAS JM, SCHLESINGER EB. Treatment of gliomas of the third ventricle and pinealomas with special reference to the value of radiotherapy. *Neurology* 10:1031-1036,1960.

CUSHING H, EISENHARDT L. Meningiomas: Their Classification, Regional Behavior, Life History and Surgical End Results. Thomas CHC. (Ed) Springfield. Illinois 1938.

CUSHING H. Intracranial Tumors. Thomas CHC (Ed). Springfield Ill. 1932.

CZYBA JC, GIROD C, DURAND N. Sur l'antagonisme épiphyso-hypophysaire et les variations saisonnières de le spermatogenèse chez le Hamster doré (*Mesocricetus auratus*). *C R Soc Biol Paris* 158:742,1964.

D'ANDREA AD, PACKER RJ, RORKE LB, BILANIUK LT, SUTTON LN, BRUCE DA, SCHUT L. Pineocytomas of childhood. A reappraisal of natural history and reponse to therapy. *Cancer* 59:1353-1357,1987.

DAMLE SR y COLS. Occurrence of heat-labile Regan type alkaline phosphatase in hematopoietic tumors. *Int J Cancer* 24:398-401,1979. Citado por SHINODA J, MIWA Y, SAKAI N, YAMADA H, SHIMA H, KATO K, TAKAHASHI M, SHIMOKAWA K. Immunohistochemical study of placental alkaline phosphatase in primary intracranial germ cell tumors. *J Neurosurg* 63:733-739,1985.

DANDY WE. An operation for the removal of pineal tumors. *Surg Gynecol Obstet* 33:113-119,1921.

DANDY WE. 1922. Citado por PUDENZ RH. The surgical treatment of hydrocephalus. An historical review. *Surg Neurol* 15:15-26,1981.

DANDY WE. Arteriovenous aneurysm of the brain. *Arch Surg* 17:190-243,1928.

DANDY WE. Diagnosis and treatment of strictures of the aqueduct of Sylvius (causing hydrocephalus). *Arch Surg* 51:1-14, 1945.

DANDY WE. Surgery of the brain. In *Lewis Practice of Surgery*. Vol 12. Hagerstown MD, WF. Prior,1945.

DANOFF B, SHELINE GE. Radiotherapy of pineal tumors. In: NEUWELT EA. *Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors*. NEUWELT EA (Ed). Williams & Wilkins. Baltimore London 1984.

DAROFF RB, HOYT WF. Supranuclear disorders of ocular control systems in man: clinical, anatomical and physiological correlations. In: *The Control of Eye Movements*. Bach RP, Collins CC (Eds). Academic Press, New York,1971.

DAROFF RB, TROOST BT. Supranuclear disorders of eye movements. In: *Clinical Ophthalmology Vol 2*. Duane TD. (Ed). Harper & Row, Hagerstown, 1976.

DAVID M, BERNARD-WEIL E, DILENCE D. Les tumeurs de la glande pinéale. *Ann Endocrinol* 24:287-330,1963.

DAVID M, De AJURIAGUERRA J, BONIS A. Les pubertés précoces des tumeurs cérébrales. *Sem Hop Paris* 67:3935-3958,1957.

DAVIDOFF LM. Some considerations in the therapy of pineal tumors. Rudolf Virchow lecture. Bull New York Acad Med 43:537-561, 1967.

DAYAN AD, MARSHALL A, MILLER A, PICK FJ, RANKIN NE. Atypical teratomas of the pineal and hipothalamus. J Pathol Bacteriol 92:1-28,1966.

DE GIROLAMI U, SCHMIDEK H. Clinicopathological study of 53 tumors of the pineal region. J Neurosurg 39:455-462,1973.

De GIROLAMI U, ARMBRUSTMACHER VW. Juvenile pilocytic astrocytoma of the pineal region. Cancer 50:1185-1188,1982.

De GIROLAMI U, ZVAIGZNE, O. Modification of the Achúcarro-Hortega pineal stain for paraffin-embedded formalin-fixed tissue. Stain Technol 48:48-50,1973.

De GIROLAMI U. Pathology of tumors of the pineal gland. In: Tumors of the pineal. SCHMIDEK H. (Ed) New York: Masson 1977. pp: 1-19.

De MANCHY SRJ. Rhythmical convergence spasm of the eyes in a case of tumor of the pineal gland. Brain 46:176-188. 1923.

De TRIBOLET N, BARRELET L. Successful chemotherapy of pinealoma. Lancet 2:1228-1229,1977.

Del RIO HORTEGA P. Anatomia Microscopica de los Tumores del Sistema Nervioso Central y Periferico. Libro de actas del Congreso Internacional de la Lucha contra el Cancer Madrid. 1933.

Del RIO HORTEGA P. Estructura y sistematización de los gliomas y paragliomas. Arch Esp Oncol 2:411-678, 1932.

Del RIO HORTEGA P. Pineal gland. In: Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System. Vol II. PENFIELD W. (Ed). New York. Hoeber 1932. pp:635-703.

DELVIGS P, Mc ISAAC WM, TABORSKY RG. The metabolism of the 5-methoxytryptophol. J Biol Chem 240:348-350,1965.

DEMAKAS JJ SONNTAG VKH, KAPLAN AM, KELLEY JJ, WAGGENER JD. Surgical management of pineal tumors in early childhood. Surg Neurol 17: 435-440,1983.

DESCARTES. Citado por BARDASANO R. Blume Ed. Madrid 1978.

DIERSSEN G, TRIGUEROS F, SANZ F, COCA JM OROZCO M. Surgical treatment of a mesencephalic tuberculoma. Case report. J Neurosurg 49:753-755,1978

DISCLAFANI A, HUDGINS RJ, EDWARDS MSB, WARA W, WILSON CHB, LEVIN VA. Pineocytomas. Cancer 63:302-304,1989.

DIXON FJ, MOORE RA. Tumors of the Male Sex Organs. Atlas of tumor Pathology. First Series, Fascicle 31B and 32. Washington: Armed Forces Institute of Pathology.1952.

DONAT JF, OKAZAKI H, GOMEZ MR, REAGANT TJ, BAKER HL, LAWS ER. Pineal tumors. Arch Neurol 35:736-740,1978.

DRAYER BP, ROSENBAUM AE, MAROON JC, BANK WO, WOODFORD JE. Posterior fossa extraaxial cyst: Diagnosis with metrizamide CT cisternography. Am J Roentg 128:431-436,1977.

DRELINCOURT. Citado por BORIT A. History of tumors of the pineal region. Am J Surg Pathol 5:613-620,1981.

DUPONT MG, GERARD JM, FLAMENT-DUROND J, BALERIAUX-WAHA D, MORTELMANS LL. Pathognomonic aspect of germinoma on CT scan. Neuroradiology 14:209-211, 1977.

EARLE KM, RENTSCHLER EH, SNODGRASS SR. Primary intracranial neoplasms: Prognosis and classification of 513 verified cases. J Neurophatol Exp Neurol 16:321-331,1957.

EBELS I, PROP N. A study of the effect of the melatonin on the gonads, the oestrus cycle and the pineal organ of the rat. Acta Endocrinol 49:567-577,1965.

EBINA K, SUZUKI S, TAKAHASHI T, IWABUCHI T, TAKEI Y. Gangliocytoma of the pineal body. A case report and review of the literature. Acta Neurochir (Wien) 74:134-140,1985.

EDWARDS MSB, HUDGINS RJ, WILSON CHB, LEVIN VA, WARA WM. Pineal region tumors in children. J Neurosurg 68:689-697,1988.

EINHORN LH. Testicular cancer as a model for curable neoplasm: The Richard and Hilda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res* 41: 3275-3280,1981.

EINHORN LH, DONOHUE JP. Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. *J Urol* 117:65-69,1977.

EINHORN LH, DONOHUE JP. Cis-diamine dichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Int Med* 87: 293-298,1977.

EL-DOMEIRI AA, GUPTA TK. The influence of pineal ablation and administration of melatonin on growth and spread of hamster melanoma. *J Surg Oncol* 8:197-205,1976.

EL-MAHDI AM, PHILIPS E, LOTT S. The role of radiation therapy in pinealoma. *Radiology* 103:407-412,1972.

ERLICH SS, APUZZO LJ. The pineal gland: anatomy, physiology and clinical significance. *J Neurosurg* 63:321-341,1985.

ESCALONA ZJ. *Atlas de Anatomía Patológica de los Tumores del Sistema Nervioso*. Editorial Universidad Complutense, Madrid. 1986. p: 249.

ESSLEN E, PAPST W. Die Bedeutung der Elektromyographie für die Analyse von Motilitätsstörungen der Augen. *Bibl Ophthalmol (suppl)* 57:1-168,1961.

FEUN LG, SAMSON MK, STEPHENS RL. Vinblastine, bleomycin, cis-diamminedichloroplatinum in disseminated extragonadal germ cell tumors. *Cancer* 45:2543-2549,1980.

FEVRE M, BOYAR RM, ROLLAG MD. Dosage radioimmunologique de la mélatonine au cours du nycthemère chez le garçon pubère. *Ann Endocrinol (Paris)* 40:555-556,1979.

FISHMAN WH, INGLIS NI, STOLBACH LL. A serum alkaline phosphatase isoenzyme of human neoplastic cell origin. *Cancer res* 28:150-154,1968.

FISKE VM, POUND J, PUTNAM J. Effect of light on the pineal organ in hypophysectomized, gonadectomized, adrenalectomized or thiouracil-fed rat. *Endocrinology* 71: 130-133,1962.

FISKE VM. Effect of light on sexual maturation estrous cycles and anterior pituitary of the rat. *Endocrinology* 29:187-196, 1941.

FOERSTER O. Über das operative Vorgehen bei Operationen der Vierhügelgegend. *Zbl Ges Neurol Psychiat* 61:457-459, 1932.

FORD DH. Uptake of [^{131}I]-labelled triiodothyronine in the pineal body as compared with the cerebral grey and other tissues of the rat. *Progr Brain Res* 10:530-539, 1965.

FOWLER FD, ALEXANDER E Jr, DAVIS CH Jr. Pinealoma with metastases in the central nervous system. A rationale of treatment. *J Neurosurg* 13:271-288, 1956.

FOWLER M, SIMPSON DA. A malignant melanin-forming tumour of the cerebellum. *J Pathol Bacteriol* 84:307-311, 1962.

FRALEY EE, LANGE PH, KENNEDY BJ. Germ-cell testicular cancer in adults (first of two parts). *N Engl J Med* 301:1370-1377, 1979.

FRALEY EE, LANGE PH, KENNEDY BJ. Germ-cell testicular cancer in adults (second of two parts). *N Engl J Med* 301:1420-1426, 1979.

FRANK F, GAIST G, PIAZZA G, FRANK R, STURIALE C, GALASSI E. Stereotaxic biopsy and radioactive implantation for interstitial therapy of tumors of the pineal region. *Surg Neurol* 23:275-280, 1985.

FRASCHINI F, MESS B, PIVA F, MARTINI L. Brain receptors sensitive to indole compounds: Function in control of luteinizing hormone secretion. *Science* 159:1104-1105, 1968.

FRASCHINI F. The pineal gland and the control of LH and FSH secretion. In: *Progr in Endocrinol. Proc IIIrd Intern Congr Endocrinol. Mexico, Gual A (Ed). Amsterdam: Excerpta Med Found. 1969. pp: 637-645.*

FRAY WW. A roentgenological study of pineal orientation. III. A comparison of methods used in pineal orientation. *Am J Roentgenol* 39:899-907, 1938.

FREDERICKS, Van NUIS. 1967. Citado por PENDL G. The pathology of pineal region lesions. In: Pineal and Midbrain Lesions. PENDL G. (Ed) Springer Verlag, New York, 1985.

FREIRE F, CARDINALI DP. Effects of melatonin treatment and environmental lighting on the ultrastructural appearance, melatonin synthesis, norepinephrine turnover and microtubule protein content of the rat pineal gland. *J Neurol Transm* 37:237-257,1975.

FRIEDMAN E, YOCCA FD, COOPER TB. Antidepressant drugs with varying pharmacological profiles alter rat pineal beta adrenergic-mediated function. *J Pharmacol Exp Ther* 228:545-550,1984.

FRIEDMAN MNB. Germinoma of the pineal. Its identity with germinoma (seminoma) of the testes. *Cancer Res.* 7:363-368,1947.

FRIEDMAN NB, MOORE RA. Tumors of the testis. Report on 922 cases. *Milit Surg* 99:573-593,1946.

FUJII T, ITAKURA T, HAYASHI S, KOMAI N, NAKAMINE H, SAITO K. Primary pineal choriocarcinoma with hemorrhage monitored by computerized tomography. Case report. *J Neurosurg* 55:484-487,1981.

FUKUI M, MATSUOKA S, HASUO K, NAMAGUCHI Y, KITAMURA K. Cavernous hemangioma in the pineal region. *Surg Neurol* 20:209-215,1983.

FUTRELL NN, OSBORN AG, CHESON BD. Pineal region tumors: Computed tomographic-pathologic spectrum. *AJR* 137:951-956,1981.

GAGEL O. Über Hirngeschwülste. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 161:69-113, 1938.

GALENO. Citado por BARDASANO R. En: La glándula pineal. Blume Ed. Madrid, 1978.

GALLOWAY JR, GREITZ T. The medial and lateral choroid arteries. An anatomic and roentgenographic study. *Acta Radiol* 53:353-366,1960.

GANTI SR, HILAL SK, STEIN BM, SILVER AJ, MAWAD M, SANE P. CT of pineal region tumors. *AJR* 146:451-458,1986.

GÄRTNER. 1896. Citado por KAUSCH W. Die Behandlung des Hydrocephalus der kleinen Kinder. Arch Klin Chir 87:709-796,1908.

GAY AJ, BRODKEY J, MILLER JE. Convergence retraction nystagmus. Arch Ophthalmol 70:456-461,1963.

GAY AJ, NEWMAN NM, KELTNER JL, STROUD MH. Eye Movement Disorders. Mosby CW. St Louis 1974.

GERN WA, GORELL TA, OWENS DW. Melatonin and pigment cell rhythmicity. In: Melatonin: Current Status and Perspectives. Birau N, Schloot W. (Ed) New York: Pergamon Press 1981. pp:223-233.

GERSTLEY JR, KASANIN J, LOWENHAUPT E. Teratoma of pineal body. J Pediatr 17:512-520,1940.

GIBSON JB, BURROWS D, WEIR WP. Primary melanoma of the meninges. J Pathol Bacteriol 74:419-438 1957.

GIEBEL W. Über primäre Tumoren der Zirbeldrüse. Frankfurt Z Path 25:176 1921. Citado por RUSSELL DS, RUBINSTEIN LJ. Pathology of the Tumors of the Nervous System. Arnold E. (Ed). London 1977.

GINDHART TD, TSUKURA YC. Cytologic diagnosis of pineal germinoma in cerebrospinal fluid and sputum. Acta Cytol 23:341-346,1979.

GITLIN D, BOESMAN M. Sites of serum alpha- fetoprotein synthesis in the human and in the rat. J Clin Invest 46:1010-1016,1967.

GITLIN D, PERRICELLI A. Synthesis of serum albumina, prealbumina, alpha-fetoprotein, alpha-1-antitrypsin and transferrin by human yolk sac. Nature,Lond 228:995-997,1970.

GLASS RL, CULBERSTON CG. Teratoma of the pineal gland with choriocarcinoma and rhabdomyosarcoma. Arch Pathol 41:552-555,1946.

GLOBUS JH, SILBERT S. Pinealomas. Arch Neurol 25:937-984,1931.

GOLD AP, RANSOHOFF JR, CARTER S. Vein of Galen malformation. Act Neurol Scand 40 (suppl 11): 5-31,1964.

GOLDMAN BD, DARROW JM. The pineal gland and mammalian photoperiodism. *Neuroendocrinology* 37:386-396, 1983.

GOLDSTEIN DJ, ROGERS C, HARRIS H. A search for trace expression of placental-like alkaline phosphatase in non-malignant human tissues: Demonstration of its occurrence in lung, cervix, testis and thymus. *Clin Chim Acta* 125:63-75, 1982.

GOLDSTEIN DP, KOSASA TS, SKARIM AT. The clinical application of a specific radioimmunoassay for human chorionic gonadotropin in trophoblastic and nontrophoblastic tumors. *Surg Gynecol Obstet* 138:747-751, 1974.

GOLDSTEIN R. A GABA-ergic habenulo-raphe pathway mediation of the hypnogenic effects of vasotocin in cat. *Neuroscience* 10:941-945, 1983.

GOLDSTEIN R. The involvement of arginine-vasotocin in the maturation of the kitten brain. *Peptides* 5:25-28, 1984.

GOLDZIEHER M. Über eine Zirbeldrüsengeschwulst. *Virchows Arch Pathol Anat* 213:353-365, 1913.

GOWERS WR. Case of intracranial disease with optic neuritis and paralysis of the upward movement of both eyes. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1:117-119, 1881.

GRANT FC. A study of the results of surgical treatment in 2326 consecutive patients with brain tumors. *J Neurosurg* 13:635-646, 1956.

GREITZ T. Tumours of the quadrigeminal plate and adjacent structures. *Acta Radiol* 12:513-538, 1972.

GRIFFIN BR, GRIFFIN TW, TONG DYK, RUSSELL AH, KURTZ J, LARAMORE GE, GROUDINE M. Pineal region tumors: Results of radiation therapy and indications for elective spinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7:605-608, 1981.

GUTZEIT R. Citado por BORIT A: History of tumors of the pineal region. *Am J Surg Pathol* 5:613-620, 1981.

HAASE J, NIELSEN K. Value of tumor markers in the treatment of endodermal sinus tumors and choriocarcinomas in the pineal region. *Neurosurgery* 5:485-488,1979.

HAASE J, NØRGAARD-PEDERSEN B. Alpha-Feto-Protein (AFP) and Human Chorionic Gonadotropin (HCG) as biochemical markers of intracranial germ cell tumours. *Acta Neurochir (Wien)* 50:67-69,1979.

HAIMOVIC IC, SHARER L, HYMAN RA, BERESFORD HR. Metastasis of intracranial germinoma through a ventriculoperitoneal shunt. *Cancer* 48:1033-1036,1981.

HALDEMAN KO. Tumors of the pineal gland. *Arch Neurol Psychiat* 18:724-754,1927.

HALMAGYI GM, EVANS WA. Lipoma of the cuadrigeminal plate causing progressive obstructive hydrocephalus. *J Neurosurg* 49:453-456,1978.

HALPERT B, ERICKSON EE, FIELDS WS. Intracranial involvement from carcinoma of the lung. *Arch Path (Chicago)* 69:93-103,1960.

HANDA H, YAMASHITA J. Current treatment of pineal tumors. *Neurol Med Chir (Tokio)* 21:147-154,1981.

HANDA H. Neurosurgery. Osaka, Nagai-Shoten.1970. Citado por UEKI K, TANAKA R. Treatments and prognoses of pineal tumors. Experience of 110 cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 20:1-26,1980.

HARRIS W, CAIRNS H. Diagnosis and treatment of pineal tumours. *Lancet* 1:3-9,1932.

HATCHER MA Jr, KLINWORTH GK. The Sylvian aqueduct syndrome. A clinico-pathologic study. *Arch Neurol* 15:215-222, 1966.

HENSCHEN F. Tumoren des Zentralnervensystems und seiner Hüllen. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Vol 13 Lubarsch O, Henke F, Rossle R. (Eds). Berlin: Springer Verlag 1955.

HEROFILO DE ALEJANDRIA. Citado por BARDASANO R. En: *La glándula pineal*. Blume Ed. Madrid, 1978.

HERRICK MK, RUBINSTEIN LJ. The cytological differentiating potential of pineal parenchymal neoplasms (true pinealomas). A clinicopathological study of 28 tumours. *Brain* 102:289-320,1979.

HERRICK MK. Pathology of pineal tumors. In: *Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors*. NEUWELT EA. (Ed). Williams & Wilkins, Baltimore 1984.

HEUBNER O. Tumor der Glandula pinealis. *Dtsch Med Wochenschr* 24:214-215,1898.

HIRANO A, LLENA JF, CHUNG HD. Some new observations in an intracranial germinoma. *Acta Neuropathol* 32:103-113,1975.

HIRANO T, KAWAI K, TSUCHIYAMA H. An autopsy case of HCG secreting intracranial teratoma. *Acta Pathol Jpn* 26:97-103,1976.

HOFFMAN HJ. Transcallosal approach to pineal tumors and the Hospital for Sick Children series of pineal region tumors. In: *Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors*. NEUWELT EA. (Ed). Williams & Wilkins. Baltimore. London.1984.

HOFFMAN HJ, CHUANG S, HENDRICK B, HUMPHREYS RP. Aneurysms of the vein of Galen. Experience at The Hospital for Sick Children, Toronto. *J Neurosurg* 57:316-322,1982.

HOFFMAN HJ, HENDRICK EB, HUMPHREYS RP. Metastasis via ventriculo-peritoneal shunt in patients with medulloblastoma. *J Neurosurg* 44:562-566,1976.

HOFFMAN HJ, HENDRICK EB, HUMPHREYS RP. New lumboperitoneal shunt for communicating hydrocephalus (technical note). *J Neurosurg* 44:258-261,1976.

HOFFMAN RA, REITER RJ. Pineal gland: Influence on gonads of male hamsters. *Science* 148: 1609-1611,1965.

HOFFMAN RA. Responses of some endocrine organs of female hamsters to pinealectomy and light. *Life Sci* 5:1147-1151,1966.

HOLNESS RO, SANGALANG VE. Myelomatous metastasis to the pineal body. *Surg Neurol* 5:97-100,1976.

HORI S, SAKURAI Y, SHINDO K, KAKU R. Pulmonary metastasis of brain tumor following ventriculoatrial shunting. Report of a case of interest. *Clinical Neurology (Tokio)* 11:106, 1971.

HORRAX G. The diagnosis and treatment of pineal tumors. *Radiology* 52:186-191,1949.

HORRAX G, BAILEY P. Pineal pathology. Further studies. *Arch Neurol Psychiat* 19:394-414,1928.

HORRAX G, BAILEY P. Tumors of the pineal body. *Arch Neurol Psychiat Chicago* 13:423-470,1925.

HORRAX G, WYATT JP. Ectopic pinealomas in the chiasmal region. *J Neurosurg* 4:309-326,1947.

HORRAX G. Treatment of tumors of the pineal body. Experience in a series of twenty-two cases. *Arch Neurol Psychiatry*. 64:227-242,1950.

HORSLEY V. Discussion of paper by CMH HOWELL on tumors of the pineal body. *Proc R Soc Med* 3:77-78,1910.

HOSOI K. Teratoma and teratoid tumors of the brain. *Arch Pathol* 9:1207-1219,1930.

HOU-JENSEN K, KEMPSON RL. The ultrastructure of gonadoblastoma and dysgerminoma. *Hum Pathol* 5:79-91,1974.

HUBSCHMANN O, KASOFF S, DONIGER D, LLENA J, LEEDS N. Cavernous haemangioma in the pineal region. *Surg Neurol* 6:349-351,1976.

HUMPHREYS RP. Computerized tomographic definition of mesencephalic hematoma with evacuation through pedunculotomy. Case report. *J Neurosurg* 49:749-752,1978.

HÜSELMANN N. Development of the innervation in the human pineal organ. *Z Zellforsch* 115:396-415,1971.

HUTCHINSON JSM, BROOKS RV, BARRATT TM, NEWMAN CGH, PRUNTY FTG. Sexual precocity due to an intracranial tumor causing unusual testicular secretion of testosterone. *Arch Dis Child* 44:732-737,1969.

INGRAHAM FD, SEARS RA, WOODS RP, BAILEY OT. Further studies on the treatment of experimental hydrocephalus. Attempts to drain the cerebrospinal fluid into the pleural cavity and the thoracic duct. J Neurosurg 6:207-215, 1949.

INOUE Y, TAKEUCHI T, TAMAKI M, NIN K, HAKUBA A, NISHIMURA S. Sequential CT observations of irradiated intracranial germinomas. AJR 132:361-365,1979.

ISAMAT F. Tumours of the posterior part of the third ventricle: Neurosurgical criteria. In: Advances and Technical Standards in Neurosurgery Vol 6. Wien New York, Springer Verlag, 1979.

ITO J, KADEKARU T, HAYANO M, OKADA K, YOSHIDA Y. Meningioma of the tela choroidea of the third ventricle: CT and angiographic correlations. Neuroradiology 21:207-211,1981.

IWATA K, NAKAJIMA N, NAKAJIMA M, SATO N. Report of a case of pineal tumor with extensive metastasis into lungs. Brain Nerve (Tokyo) 14:815-818,1962.

JAMIESON KG, Excision of pineal tumors. J Neurosurg 35:550-553,1971.

JELLINGER K, MINAUF M, BRENNER H. Primäres intrakranielles Neuroblastom. In: Fortschritte auf dem Gebiet der Neurochirurgie. Bushe K-A (Ed). Hippokrates, Stuttgart. 1970.

JELLINGER K, MINAUF M, KRAUS H, SUNDER-PLASSMANN M. Embryonales Carcinom der Epiphysengegend. Acta Neuropathol (Berlin) 15:176-182,1970.

JELLINGER K. Primary intracranial germ cell tumors, Acta Neuropathol (Berlin) 22:95-101,1973.

JENKIN RDT, SIMPSON WJK, KEEN CW. Pineal and suprasellar germinomas. J Neurosurg 48:99-107,1978.

JENNINGS MT, GELMAN R, HOCHBERG F. Intracranial germ-cell tumors: Natural history and pathogenesis. In: Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors. NEUWELT EA. (Ed). Williams & Wilkins, Baltimore 1984.

JENNINGS MT, GELMAN R, HOCHBERG F. Intracranial germ-cell tumors: Natural history and pathogenesis. J Neurosurg 63:155-167,1985.

JEREB B, WOLLNER N, EXELBY P. Radiation in multidisciplinary treatment of children with malignant ovarian tumors. Cancer 43:1037-1042,1979.

JÖLCHE W. Über die Wirkung eines Epiphysenextraktes (Glanepin) auf Sexualentwicklung und Sexualcyclus junger weiblicher Ratten unter normalen Haltungsbedingungen und bei Dauerbeleuchtung. Endokrinol. 33:287-295,1956.

JOOMA R, KENDALL BE. Diagnosis and management of pineal tumors. J. Neurosurg. 58:654-665,1983.

JORDAN RM, KENDALL JW, Mc CLUNG M, y COLS. Concentration of human chorionic gonadotropin in the cerebrospinal fluid of patients with germinal cell hypothalamic tumors. Pediatrics 65: 121-124 1980. Citado por: JENNINGS MT, GELMAN R, HOCHBERG F. Intracranial germ-cells tumors: Natural history and pathogenesis. J Neurosurg 63:155-167,1985.

KAHN EA, BASSETT RC, SCHNEIDER RC, CROSBY EC. Correlative Neurosurgery. Thomas CH C. Springfield Ill. 1955.

KALM H, MAGUN R. Beitrag zur Klinik und pathologischen Anatomie der Pinealome. Dtsch Z Nervenheilkd 164:453-568,1950.

KAMBACK DO, RICH RA, RELKIN R. Effect of pinealectomy on fatty acid composition of rat brain myelin. Endocrinology 110:907-909,1982.

KAPPERS JA. Melatonin, a pineal compound. Preliminary investigations on its function in the rat. Gen Comp Endocrinol 2:610-611,1962.

KAPPERS JA. Survey of the innervation of the epiphysis cerebri and the accessory pineal organs of vertebrates. Prog Brain Res 10:87-151,1965.

KAPPERS JA. The development, topographical relations and innervation of the epiphysis cerebri in the albino rat. Z Zellforsch 52:163-215,1960.

KAPPERS JA. The mammalian pineal gland, a survey. *Acta Neurochir (Wien)* 34:109-149,1976.

CASTING NW, VEALE WL, COOPER KE. Vasotocin protects rats against convulsions induced by pentylenetetrazol. *Experientia* 37:1001-1002,1981.

KATAGIRI A. Arachnoidal cyst of the cisterna ambiens. *Neurology (Minneapolis)* 10:783-786,1960.

KAUSCH W. Die Behandlung des Hydrocephalus der kleinen Kinder. *Arch Klin Chir* 87:709-796, 1908.

KAVALIERS M, HIRST M, TESKEY GC. Ageing, opioid analgesia and the pineal gland. *Life Sci* 32:2279-2287,1983.

KAWAKAMI Y, YAMADA O, TABUCHI K, OHMOTO T, NISHIMOTO A. Primary intracranial choriocarcinoma. *J Neurosurg* 53:369-374,1980.

KAY S, SILVERBERG SG, SCHATZKI PF. Ultrastructure of an ovarian dysgerminoma. *Am J Clin Pathol* 58:456-468,1972.

KEANE JR. Ocular skew deviation. Analysis of 100 cases. *Arch Neurol* 32: 185-190,1975.

KENNAWAY DJ, McCULLOCH G, MATTHEWS CD, SEAMARK RF. Plasma melatonin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin and corticoids in two patients with pinealoma. *J Clin Endocrinol Metab* 49:144-145,1979.

KENNY GCT. The nervus conarii of the monkey. An experimental study. *J Neuropathol Exp Neurol* 20:563-570,1961.

KILGORE DP, STROTHER CHM, STARSHAK RJ, HAUGHTON VM. Pineal germinoma: MR Imaging. *Radiology* 158:435-438,1986.

KIRSCH WA, STEARS JC. Radiographic identification and surgical excision of an epidermoid tumor of the pineal gland. *J Neurosurg* 33:708-713,1970.

KIRSHNER JJ, GINSBERG SJ, FITZPATRICK AV, COMIS RL. Treatment of a primary intracranial germ cell tumor with systemic chemotherapy. *Med Ped Oncol* 9:361-365,1981.

KITAY JI, ALTSCHULE MD. The Pineal Gland. A Review of the Physiologic Literature. Cambridge, Mass. Harvard University Press 1954.

KITAY JI. Effects of pinealectomy on ovary weight in immature rats. *Endocrinology* 54:114-116,1954.

KLEIN DC, WELLER JL. Indole metabolism in the pineal gland: A circadian rhythm in N-acetyltransferase. *Science* 169:1093-1095,1970.

KLEIN DC. Circadian rhythms in indole metabolism in the rat pineal gland. In: The Neurosciences Third Study Program. Schmitt FO, Worden FG.(Ed). Cambridge, Mass, USA. MIT Press. 1973. pp: 509-516.

KNEISLEY LW, MOSKOWITZ MA, LYNCH HJ. Cervical spinal cord lesions disrupt the rhythm in human melatonin excretion. *J Neural Transm* 13 (Suppl):311-323,1978.

KNUDTZON K. Arachnoiditis in primis cisternae chiasmatis. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 19:201-231. 1944.

KOIDE O, WATANABE Y, SATO. A pathologic survey of intracranial germinoma and pinealoma in Japan. *Cancer* 45:2119-2130,1980.

KOMATSU K, HIRATSUKA H, INABA Y. Clinical and pathological studies on pineal tumors. *Bull Tokyo Med Univ* 18:137-147,1971.

KOPP N, CLAUSTRAT B, TAPPAZ M. Evidence for the presence of melatonin in the human brain. *Neurosci Lett* 19:237-242,1980.

KORNBLUETH W. Transient abolition of the pupillary reaction in the presence of intact convergence and accommodation to convergence and normal pupillary reaction to accommodation in a case of tumor of the pineal region. *Am J Ophthalmol* 35:1815-1820,1925.

KOTHARI LS, SHAH PN, MHATRE MC. Pineal ablation in varying photoperiods and the incidence of 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene induced mammary cancer in rats. *Cancer Lett* 22:99-102,1984.

KRABBE KH. Histologische und Embryologische Untersuchungen über die Zirbeldrüse des Menschen. *Anat Hefte* 54:187-319,1916.

KRABBE KH. The pineal gland, especially in relation to the problem on its supposed significance in sexual development. *Endocrinology* 7:379-414,1923.

KRAUSE F. Chirurgie des Gehirns und Rückenmarks. Vol 1. Berlin-Wien, Urban and Schwarzenberg, 1911.

KRAUSE F. Operative Freilegung der Vierhügel, nebst Beobachtungen über Hirndruck und Dekompression. *Zentralbl Chir* 53:2812-2819,1926.

KRIEGER DT, SAITO A, KRIEGER HP. Aldosterone excretion in disease of the pretectum. *Lancet* 2:567-570,1961.

KUBO O, YAMASHI N, KAMIJO Y, AMANO K, KITAMURA K, DEMURA R. Human chorionic gonadotropin produced by ectopic pinealoma in a girl with precocious puberty. *J Neurosurg* 47:101-105,1977.

KUNICKI A. Operative experiences in eight cases of pineal tumor. *J Neurosurg* 17:815-823,1960.

KURMAN RJ, SCARDINO PT, Mc INTIRE KR, WALDMANN TA, JAVADPOUR N. Cellular localization of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in germ cell tumors of the testis using an indirect immunoperoxidase technique. A new approach to classification utilizing tumors markers. *Cancer* 40:2136-2151,1977.

LA TORRE E, DELITALIA A, SORANO V. Hematoma of the quadrigeminal plate. *J Neurosurg* 49:610-613,1978.

LANGE PH, FRALEY EF. Serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the treatment of patients with testicular tumors. *Urol Clins N Am* 4:393-406,1977.

LANGE PH, MILLAN JL, STIGBRAND T, y COLS. Placental alkaline phosphatase as a tumor marker for seminoma. *Cancer Res* 42:3244-3247,1982. Citado por SHINODA J, MIWA Y, SAKAI N, YAMADA H, SHIMA H, KATO K, TAKAHASHI M, SHIMOKAWA K. Immunohistochemical study of placental alkaline phosphatase in primary intracranial germ-cell tumors. *J Neurosurg* 63:733-739,1985.

LAPIN V. Pineal influence on tumor. *Prog Brain Res* 52:523-533,1979.

LAPRAS C. Surgical therapy of pineal region tumors. In: *Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors*. NEUWELT EA. (Ed) Williams & Wilkins, Baltimore. 1984.

LASJAUNIAS P, RODESCH G, TERBRUGGE K, PRUVOST, PH, DEVICTOR D, COMOY, J, LANDRIEU, P. Vein of Galen aneurysmal malformations. Report of 36 cases managed between 1982 and 1988. *Acta Neurochir (Wien)* 99:26-37,1989.

LAZAR ML, CLARK K. Direct surgical management of mases in the region of the vein of Galen. *Surg Neurol* 2:17-21,1974.

LEE SH, SUNDARESAN N, JEREB B, GALICICH JH. Endodermal sinus tumor of the pineal region. Case report. *Neurosurgery* 3:407-411,1978.

LERNER AB, CASE JD, HEINZELMAN RV. Structure of melatonin. *J Am Chem Soc* 81: 6084-6087,1959.

LERNER AB, CASE JD, TAKAHASHI Y, LEE TH, MORI W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 80:3587,1958 (Letter).

LERNER AB, CASE JD. Melatonin. *Fed Proc* 19:590-592,1960.

LERNER AB, CASE JD. Pigment cell regulatory factors. *J Invest Dermatol* 32:211-221,1959.

LEWIS I, BAXTER DW, STRATFORD JG. Atypical teratomas of the pineal. *Can Med Assoc J* 89:103-110,1963.

LEWY AJ, TETSUO M, MARKEY SP, GOODWIN FK, KOPIN IJ. Pinealectomy abolishes plasma melatonin in the rat. *J Clin Endocrinol Metabol* 50:204-205,1980.

LI MC, HERTZ R, SPENCER DB. Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. *Proc Soc Exp Biol Med* 93:361-366,1956.

LILJA B. Displacement of the calcified pineal body in roentgen pictures as an aid in diagnosing intracranial tumors. An anthropometrical-statistical analysis. *Acta Radiol (suppl)* 37:1-183, 1939.

LIN SR, CRANE MD, LIN ZS, BILANIUK L, PLASSCHE WM, MARSHALL L, SPATARO RF. Characteristics of calcification in tumors of the pineal gland. *Radiology* 126:721-726,1978.

LINDGREN M. On tolerance of brain tissue and sensitivity of brain tumours to irradiation. *Acta Radiol (Suppl 170)*:1-73,1958.

LITTLE JR, GOMEZ MR, Mc CARTY CS. Infratentorial arachnoid cysts. *J Neurosurg* 39:380-386,1973.

LIWNICZ BH, RUBINSTEIN LJ. The pathway of extraneural spread in metastatizing gliomas. *Hum Pathol* 10:453-467,1979.

LÖFGREN FO. Vertebral angiography in the diagnosis of tumor in the pineal region. *Acta Radiol* 50:108-124,1958.

LOGOTHETIS CHJ, SAMUELS ML, TRINDADE A. The management of brain metastases in germ cell tumors. *Cancer* 49:12-18,1982.

LOOP JW. Precocious puberty. Pneumoencephalography demonstrating a hamartoma in the absence of cerebral symptoms. *N Engl J Med* 271:409-411,1964.

LOWENSTEIN O. Alternating contraction anisocoria: Pupillary syndrome of anterior midbrain. *Arch Neurol* 72:742-757,1954.

LYNN JA, VARON HH, KINGSLEY WB, MARTIN JH. Ultrastructural and biochemical studies of estrogen secretory capacity of a "non functional" ovarian neoplasm (dysgerminoma). *Am J Pathol* 51:639-661,1967.

MAHONEY W. Die Epidermoide des Zentralnervensystems. Z Gesamte Neurol Psychiatr 155:416-471,1936.

MAIER JG, DEJONG D. Pineal body tumors. Am J Roentgenol 99:826-832,1967.

MARBURG O. Die Klinik der Zirbeldrüsenerkrankungen. Ergeb inn Med Kinderheilk 9:146-166,1912.

MARBURG O. Die Physiologie der Zirbeldrüse (Glandula pinealis, Epiphyse) Handb norm pathol Physiol 13:493-590,1930.

MARCZYNNSKI TJ, YAMAGUCHI N, LING GM Y COLS. Sleep induced by the administration of melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamine) to the hypothalamus in unrestrained cats. Experientia 20:435-437,1964. Citado por ERLICH SS APUZZO LJ. The pineal gland: anatomy, physiology and clinical significance. J Neurosurg 63:321-341,1985.

MARKESBERY WR, BROOKS WH, MILSOW L, MORTARA RH. Ultrastructural study of the pineal germinoma in vivo and in vitro. Cancer 37:327-337,1976.

MARSHALL AHE, DAYAN AD. An immune reaction in man against seminomas, dysgerminoma, pinealomas and the mediastinal tumours of similar histologic appearance? Lancet 2:1102-1104,1964.

MARSHALL LF, LANGFFIT TW. Needle biopsy, high dose corticosteroids and radiotherapy in the treatment of malignant glial tumours. Natl Cancer Inst Monogr 46:157-160,1977.

MARX y COLS. 1968. Citado por PENDL G. The pathology of pineal region lesions. In: Pineal and Midbrain Lesions. PENDL G. (Ed). Springer Verlag, New York, 1985.

MASOPUST J, KITHIER K, RADL J, KONTECKY J, KOTAL L. Ocurrence of fetoprotein in patients with neoplasms and non-neoplastic diseases. Int J Cancer 3:364-373,1968.

MATSUTANI M. Ultrastructural study of pinealoma in view of its histogenesis. No To Shinkei 28:41-56,1976. Citado por ZÜLCH KJ. Brain Tumors. Their Biology and Pathology. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg 1986.

MATSUTANI M. Citado como comunicación personal por EDWARDS MSB, HUDGINS RJ, WILSON CHB, LEVIN VA, WARA WA. Pineal region tumors in children. *J Neurosurg* 68:689-697,1988.

MATSUTANI M, NAGAT M, TAKAKURA K, SANO K. Ultrastructural study of pinealoma in view of its histogenesis. In: *Proceedings of the VII International Congress of Neuropathology*. Budapest. September 1974. *Excerpta Medica*. Amsterdam. *Academiai Kiado* .Budapest . 1975. pp:413-416.

MAWAS C, KOHEN M, LEMERLE J, BUFFE D, SCHWEISGUTH O, BURTIN P. Serum alpha-fetoprotein (Fetuin) in children with malignant ovarian or testicular teratomas. Preliminary results. *Int J Cancer* 4:76-79,1969.

Mc CARTY CS, TAYLOR WF. Intracranial meningiomas: Experiences at the Mayo Clinic. *Neurol med Chir (Tokyo)* 19:569-574,1979.

Mc COMB JG, APUZZO MLJ. Commentary D. Operative management of malformations of the vein of Galen. In: *Surgery of the Third Ventricle*. APUZZO MLJ. (Ed). Williams & Wilkins, 1987.

Mc CORD CP, ALLEN FP. Evidences associating pineal gland function with alterations in pigmentation. *J Exp Zool* 23:207-224,1917.

Mc CULLOGH DC, FOX JL. Negative intracranial pressure hydrocephalus in adults with shunts and its relationship to the production of subdural hematoma. *J Neurosurg* 40:372-375,1974.

Mc DONNELL DE. Pineal epidermoid cyst: Its surgical therapy. *Surg Neurol* 7:387-391, 1977.

Mc GOVERN VJ. Tumours of the epiphysis cerebri. *J Pathol Bacteriol* 61:1-9,1949.

Mc LEAN AJ. Pineal teratomas with report of a case of operative removal. *Surg Gynec Obstet* 61:523 1935

Mc PHERSON P, MATHESON MS. Comparison of calcification of pineal, habenular commissure and choroid plexus on plain films and computed tomography. *Neuroradiology* 18:67-72,1979.

MEITES J, CLEMENS J. Hypothalamic control of prolactin secretion. *Vitam Horm* 30: 165-221,1972.

MENEZES F, WENDEL F. Epidermoid tumor of the pineal region. *Surg Neurol* 27:370-372,1987.

MILLER RH. Spontaneous subarchnoid hemorrhage: A presenting symptom of a tumor of the third ventricle. *Surg Clin North Am* 41:1043-1048,1961.

MINCER F, MELTZER J, BOTSTEIN CH. Pinealoma. A report of twelve irradiated cases. *Cancer* 37:2713-2718,1976.

MISUGI K, LISS L, BRADEL EJ. Electron microscopic study of an ectopic pinealoma. *Acta Neuropathol (Berlín)* 9:346-356,1967.

MIXTER WJ. Ventriculotomy and puncture of the floor of the third ventricle. *Boston Med Surg J.* 188:277-278,1923.

MIYAYAMA H, DOELLGAST GH, MEMOLI V, GANDBHIR L, FISHMAN WH. Direct immunoperoxidase staining for Regan isoenzyme of alkaline phosphatase in human tumor tissues. *Cancer* 38:1237-1246,1976.

MOORE RY, KLEIN DC. Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin. N-acetyltransferase activity. *Brain Res* 71:17-33,1974.

MOORE-EDE MC, SULZMAN FM, FULLER CA. *The Clocks that Time Us: Physiology of the Circadian Timing System.* Cambridge, Mass: Harvard University Press 1982. pp 169, 174-176, 293.

MOSER RP, BACKLUND EO. Stereotactic techniques in the diagnosis and treatment of pineal region tumors. In: NEUWELT EA. (Ed). *Williams & Wilkins, Baltimore* 1984.

MOSKOWITZ MA., WURTMAN RJ. Pathological status involving the pineal. In: *Clinical Endocrinology.* Martini L, Besser GM. Ed. New York: Academic Press.1977. pp: 503-526.

MOSZKOWSKA A, EBELS I. The influence of the pineal body on the gonadotropic function of the hypophysis. *J Neuro-Visc Rel (suppl)* X:160-176,1971

MOSZKOWSKA A, SCEMAMA A, LOMBARD MN, HERY M. Experimental modulation of hypothalamic content of the gonadotropic releasing factors by pineal factors in the rat. *J Neur Transm* 34:11-22,1973.

MOSZKOWSKA A. Contribution à l'étude du mécanisme de l'antagonisme épiphyso-hypophysaire. *Progr Brain Res* 10:564-575,1965.

MOTOMOCHI M, MAKITA Y, NABESHIMA S, AOJAMA I, ICHIJIMA K, YAMABE H, KOBASHI Y. A case of intracranial germinoma with multiple remote metastases. *No Shinkei Geka* 8:563-570,1980.

MOTTA M, FRASCHINI F, MARTINI L. Endocrine effects of pineal gland and of melatonin. *Proc Soc Exp Biol New York* 126:431-435,1967.

MOURET J, COINDET J, CHOUVET G. Effect of pinealectomy on sleep stages and rhythms of the male rat. *Brain Res* 81:97-105,1974.

MÜLLER R, WOHLFART G. Intracranial teratomas and teratoid tumors. *Acta Psychiat Neurol Scand* 22:69-95,1947.

MUROVIC JA, ONGLEY JP, PARKER JC, PAGE LK. Manifestations and therapeutic considerations in pineal yolk-sac tumors. *J Neurosurg* 55:303-307,1981.

NAGASAWA S, HANDA H, YAMASHITA J, YAMAMURA K. Suprasellar germinoma occurring two years after total removal of pineal teratoma. *Surg Neurol* 22:481-485,1984.

NEUMANN M. Zur Kenntnis der Zirbeldrüsengeschwülste. *Mshr Psychiatrie Neurol* 9:337-367,1901.

NEUWELT EA. Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors. NEUWELT EA (Ed). Williams & Wilkins. Baltimore London 1984.

NEUWELT EA. An update on the surgical treatment of malignant pineal region tumors. In: Clinical Neurosurgery. Proceedings of the Congress of Neurological Surgeons. New York, New York. Williams & Wilkins Baltimore. 1984.

NEUWELT EA. Surgical treatment of malignant pineal region tumors. In: Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors. NEUWELT EA. (Ed). Williams & Wilkins. Baltimore London 1984.

NEUWELT EA, BATJER HH. Pre and postoperative management of pineal region tumors and the occipital transtentorial approach. In: Diagnosis and treatment of the pineal region tumors. NEUWELT EA (Ed). Williams & Wilkins, Baltimore. 1984.

NEUWELT EA, FRENKEL EP. Germinoma and other pineal tumors: Chemotherapeutic responses. In: Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors. NEUWELT EA. (Ed). Williams & Wilkins Baltimore. 1984.

NEUWELT EA, FRENKEL EP, SMITH RG. Suprasellar germinoma (ectopic pinealoma): Aspects of immunologic characterization and successful chemotherapeutic responses in recurrent disease. Neurosurgery 7:352-358, 1980.

NEUWELT EA, GLASBERG M, FRENKEL E, CLARK WK. Malignant pineal region tumors. J Neurosurg 51:597-607,1979.

NEUWELT EA, LEWY AJ. Disappearance of plasma melatonin after removal of a neoplastic pineal gland. N Engl J Med 308:1132-1135,1983.

NIELSEN SL, WILSON CHB. Ultrastructure of a pineocytoma. J Neuropathol Exp Neurol 34:148-158,1975.

NISHIURA I, HANDA H, YAMASHITA J, SUWA H. Successful removal of a huge falcotentorial meningioma by use of the laser. Surg Neurol 16:380-385,1981.

NISHIYAMA RH, BATSAKIS JG, WEAVER DK, SIMRALL JH, ARBOR A. Germinal neoplasms of the central nervous system. Arch Surg 93:342-347,1966.

NOETZEL H. Arachnoidalcysten in der Cisterna ambiens. Zentralbl Neurochir 4:281-294,1940.

NORBUT AM, MENDELOW H. Primary glioblastoma multiforme of the pineal region with leptomeningeal metastases. A case report. Cancer 47: 592-596,1981.

NØRGAARD-PEDERSEN B, ALBRECHTSEN R, TEILUM G. Serum alpha-fetoprotein as a marker for endodermal sinus tumor (yolk sac tumor) or a vitelline component of teratocarcinoma. *Acta Path Microbiol Scand Sec A* 83:573-589,1975.

NØRGAARD-PEDERSEN B, LINDHOLM J, ALBRECHTSEN R, ARENDS J, DIEMER NH, RIISHEDE J. Alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in a patient with a primary intracranial germ cell tumor. *Cancer* 41:2315-2320,1978.

NULSEN FE, SPITZ EB. Treatment of hydrocephalus by direct shunt from ventricle to jugular vein. *Surg Forum* 2:399-403,1952.

NUMAGUCHI Y, KISHIKAWA T, FUKUI M, SAWADA K, KITAMURA K, MATSUURA K, RUSSELL WJ. Prolonged injection angiography for diagnosing intracranial cavernous hemangiomas. *Radiology* 131:137-138,1979.

OBRADOR S, DIERSEN G, ODORIZ BJ. Surgical evacuation of a pontine-medullary hematoma. case report *J Neurosurg* 33:82-84,1970

OBRADOR S, SOTO M, GUTIERREZ-DIAZ JA. Surgical management of tumors of the pineal region. *Acta Neurochir* 34:159-171,1976.

OHASHI T, MIKAYE I, SHIMAMURA Y, HARADA Y, OHMOTO T, NISHIMOTO A, TAKAHARA J. A long survival case of primary pineal chorioepithelioma with pubertas praecox. *No Shinkei Geka* 5:1377-1383, 1975.

OLSON JR, ABELL MR. Haemangiopericytoma of the pineal body. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 32:445-449,1969.

ONO N, TAKEDA F, UKI J, ZAMA A, HAYASHI Y, SAMPI K. A suprasellar embryonal carcinoma producing alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin; treated with combined chemotherapy followed by radiotherapy. *Surg Neurol* 18:435-443,1982.

ONOHARA Y, ONO K, NAKAJIMA T, HIRAOKA M, ABE M. Radiation therapy of pineal tumors. *Radiology* 130:757-760,1979.

OLSON CL. A new method of pineal localization. *Am J Roentgenol* 92:1242-1248, 1964.

ORTEGA P, MALAMUD N, SHIMKIN MB. Metastasis to the pineal body. Arch Pathol 52:518-528,1951.

OSTERTAG GE, MENNEL HD. Stereotactic biopsy of brain tumours. Surg Neurol 14:275-283,1980.

PACHTMAN H, HILAL SK, WOOD EH. The posterior choroidal arteries. Normal measurements and displacement by hydrocephalus or tumors of the pineal region or brainstem. Radiology 112:343-352,1974.

PADGETT BL, WALKER DL, ZU RHEIN GM, VARAKIS JN. Differential neurooncogenicity of strains of JC virus, a human polyoma virus, in newborn Syrian hamsters. Cancer Res 37:718-720,1977.

PAINE JT, HANDA H, YAMASAKI T, YAMASHITA J. Suprasellar germinoma with shunt metastasis: Report of a case with an immunohistochemical characterization of the lymphocyte subpopulations. Surg Neurol 25:55-61,1986.

PANG SF, BROWN GM. Regional concentrations of melatonin in the rat brain in the light and dark period. Life Sci 33:1199-1204, 1983.

PAPASOZOMENOS S, SHAPIRO S. Pineal astrocytoma: Report of a case, confined to the epiphysis, with immunocytochemical and electron microscopic studies. Cancer 47:99-103,1981

PAPO I, SALVOLINI U. Meningiomas of the free margin of the tentorium developing in the pineal region. Neuroradiology 7:237-243,1974.

PARDRIDGE WM, MIETUS LJ. Transport of albumin-bound melatonin through the blood-brain barrier. J Neurochem 34:1761-1763, 1980.

PARINAUD H. Paralysie des mouvements associes des yeux. Arch Neurol (Paris) 5:145-172,1883.

PARINAUD H. Paralysis of the movement of convergence of the eyes. Brain 9: 330-341,1886.

PAVEL S, GOLDSTEIN R, PETRESCU M. Vasotocin, melatonin and narcolepsy: Possible involvement of the pineal gland in its pathophysiological mechanism. Peptides 1:281-284,1980.

PAVEL S, PSATTA D, GOLDSTEIN R. Slow-wave sleep induced in cats by extremely small amounts of synthetic and pineal vasotocin injected into the third ventricle of the brain. *Brain Res Bull* 2:251-254,1977.

PAVEL S. Arginine vasotocin as a pineal hormone. *J Neural Transm (suppl)* 13:135-155,1978.

PAVEL S. Pineal vasotocin and sleep: Involvement of serotonin containing neurons. *Brain Res Bull* 4:731-734,1979.

PAVEL Y COLS. Pineal vasotocin: REM sleep dependent release into cerebrospinal fluid of man. *Waking Sleeping* 3:347-352,1979. Citado por ERLICH SS, APUZZO LJ. The pineal gland: Anatomy, physiology and clinical significance. *J Neurosurg* 63:321-341,1985.

PAYR E. Drainage der Hirnventrikel mittelst frei transplantierter Blutgefäße. Bemerkungen über Hydrocephalus. *Arch Klin Chir* 87:801-885,1907.

PAYR E. Ueber Ventrikeldrainage bei Hydrocephalus . *Verh Dtsch Ges Chir* 40:515-535,1911.

PAZO JH. Effects of melatonin on spontaneous and evoked neuronal activity in the mesencephalic reticular formation. *Brain Res Bull* 4:725-730,1979.

PECKER J, SCARABIN JM, VALLEE B, BRUCHER JM. Treatment in tumors of the pineal region: Value of stereotaxic biopsy. *Surg Neurol* 12:341-348,1979.

PEET. Citado por PENDL G. The surgery of pineal lesions. Historical perspective. In: *Diagnosis and treatment of pineal region tumors*. NEUWELT EA, Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, London. 1984. pp139-154.

PELLIZI GB. La sindroma epifisaria "macrogenitosomia precoce". *Riv Ital Neuropatol Psichiat Elettrotroter* 3:193-207,1910.

PENDL G. The surgery of pineal lesions. Historical perspective. In: *Diagnosis and treatment of pineal region tumors*. NEUWELT EA, Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, London. 1984. pp139-154.

PENZHOLZ H. Die metastatischen Erkrankungen des Zentralnervensystems bei bösartigen Tumoren. Springer. Wien. 1968.

PERLINE, ENGELER JE Jr, EDSON M, KARP D, Mc INTIRE KR, WALDMANN TA. The value of serial measurement of both human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein for monitoring germinal cell tumors. *Cancer* 37:215-219.

PERTUISET B, VISOT A, METZGER J. Diagnosis of pinealoblastomas by positive response to cobalt-therapy. *Acta Neurochir (Wien)* 34:151-152,1976.

PEVET P, KAPPERS AJ, Voute AM. Morphologic evidence for differentiation of pinealocytes from photoreceptor cells in the adult noctule bat (*Nyctalus noctula*, Schreber). *Cell and Tissue Research* 182:99-109,1977.

PEVET P. Ultrastructure of the mammalian pinealocyte. In *The Pineal Gland. Vol I.* REITER RJ. Ed. Boca Raton Fla. CRC Press 1981. pp 121-154.

PIATT JH, CAMPBELL GA. Pineal region meningioma: Report of two cases and literature review. *Neurosurg* 12:369-375,1983.

PLUCHINO F, BROGGI G, FORNARI M, FRANZINI A, SOLERO CL, ALLEGGRANZA A. Surgical approach to pineal tumors. *Acta Neurochir* 96:26-31,1989.

POPPEN JL, AVMAN N. Aneurysms of the great vein of Galen. *J Neurosurg* 17:238-244,1960.

POPPEN JL, MARINO R. Pinealomas and tumors of the posterior portion of the third ventricle. *J Neurosurg* 28:357-364,1968.

POPPEN JL. The right occipital approach to a pinealoma *J Neurosurg* 25:706-710,1966.

PORTNOY HD, SCHULTE RR, FOX JL, CROISSANT P, TRIPP L. Antisiphon and reversible occlusion valves for shunting in hydrocephalus and preventing post-shunt subdural hematomas. *J Neurosurg* 38:729-738,1973.

POSNER M, HORRAX G. Eye signs in pineal tumors. *J Neurosurg* 3,15-24,1946.

PRESLOCK JP. The pineal gland: Basic implications and clinical correlations. *Endocr Rev* 5:282-308,1984.

PRIOLEAU G, WILSON CB. Endodermal sinus tumor of the pineal region. *Cancer* 38:2489-2493,1976.

PUDENZ RH. The surgical treatment of hydrocephalus. An historical review. *Surg Neurol* 15:15-26,1981.

PUN JY, LOMBROZO L. Microelectrophoresis of brain and pineal proteins in polyacrylamide gel. *Analyt Biochem* 9:9-20,1964

PUSCHETT JB, GOLDBERG M. Endocrinopathy associated with pineal tumor. *Ann Intern Med* 69: 203-219,1968.

PUSSEP L. Die operative entfernung einer zyste der glandula pinealis. *Neurol Centralbl* 33:560-563,1914.

QUAY WB, GORRAY KC. Pineal effects on metabolism and glucose homeostasis: Evidence for lines of humoral mediation of pineal influences on tumor growth. *J Neural Transm* 47:107-120,1980.

QUAY WB, HALEVY A. Experimental modification of the rat's pineal content of serotonin and related indole amines. *Physiol Zool* 1:1-7,1962.

QUAY WB. Circadian rhythm in rat pineal serotonin and its modification by estrous cycle and photoperiod. *Gen Comp Endocrinol* 3:473-479,1963.

QUAY WB. Cytologic and metabolic parameters of pineal inhibition by continuous light in the rat (*Rattus norvegicus*). *Z Zellforsch* 60: 479-490,1963.

QUAY WB. Reduction of mammalian pineal weight and lipid during continuous light. *Gen Comp Endocrinol* 1:211-217,1961.

QUAY WB. Striated muscle in the mammalian pineal organ. *Anatom Rec* 133:57-61,1959.

RAIMONDI AJ, MATSUMOTO S. A simplified technique for performing the ventriculoperitoneal shunt. Technical note. J Neurosurg 26:357-360,1967.

RAIMONDI AJ, TOMITA T. Pineal tumors in childhood. Epidemiology, pathophysiology and surgical approaches. Child's Brain 9:239-266, 1982.

RALPH CL. Evolution of pineal control of endocrine function in lower vertebrates. Am Zoologist 23: 597-605,1983.

RAMON Y CAJAL S. Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Tome II. A Maloine. Paris. 1911.pp 484-487.

RAMSEY HJ. Ultrastructure of a pineal tumor. Cancer 18:1014-1025,1965.

RAND R, LEMMEN LJ. Tumors of the posterior portion of the third ventricle. J Neurosurg 10:1-18,1953.

RAND RW, LEMMEN LJ. Tumors of the posterior portion of the third ventricle. J Neurosurg 10:1-17,1953.

RANDO TA, BOWERS CW, ZIGMOND RE. Localization of the neurons in the rat spinal cord which project to the superior cervical ganglion. J Comp Neurol 196: 73-83,1981.

RAO YTR, MEDINI E, HASELOW RE, JONES TK, LEVITT SH. Pineal and ectopic pineal tumors. The role of the radiation therapy. Cancer 48:708-713,1981.

REISS M, DAVIS RH, SIDEMAN MB, MAUER I, PLICHTA ES. Action of pineal extracts on the gonads and their function. J Endocrinol 27:107-118,1963.

REITER RJ, HESTER RJ. Interrelationships of the pineal gland, the superior cervical ganglia and the photoperiod in the regulation of the endocrine systems of hamsters. Endocrinology 79:1168-1169,1966.

REITER RJ. The mammalian pineal gland: Structure and function. Am J Anat 162:287-313,1981.

REITER RJ. The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocr Rev* 1:109-131,1980.

REITER RJ. The pineal gland: An intermediary between the environment and the endocrine system. *Psychoneuroendocrinology* 8:31-40,1983.

REKATE HL, RUCH T, NULSEN FE, ROESSMANN V, SPENCE J. Needle biopsy of tumours in the region of the third ventricle. *J Neurosurg* 54:338-341,1981.

RELKIN R, SCHNECK L. Effect of pinealectomy on a rat brain myelin. *Proc Soc Exp Biol Med* 148:337-338,1975.

RELKIN R. Miscellaneous effects of the pinal. In: *The Pineal Gland*. RELKIN R. (Ed) New York: Elsevier ,1983. pp:247-272.

REPPERT SM, KLEIN DC. Transport of the maternal [^3H]-melatonin to sucklingrats and the fate of [^3H]-melatonin in the neonatal rat. *Endocrinology* 102:582-588,1978.

REPPERT SM, PERLOW MJ, KLEIN DC. Cerebrospinal fluid melatonin. In: *Neurobiology of cerebrospinal fluid*.1. Wood JH. Ed. New york: Plenum Press. 1980. pp: 579-589.

RICH TA, CASSADY JR, STRAND RD, WINSTON KR. Radiation therapy for pineal and suprasellar germ cells tumors. *Cancer* 55:932-940, 1985.

RICHTER RB. The hamartoma of the hypothalamus associated with pubertas praecox. *J Neuropathol Exp Neurol* 10:368-383,1951.

RIDLEY A, CAVANAGH JB. Lymphocytic infiltration in gliomas: Evidence of possible host resistance. *Brain* 94:117-124,1971

RINGERTZ N, NORDENSTAM H, FLYGER G. Tumors of the pineal region. *J Neuropathol Exp Neurol* 13:540-561,1954.

RINGERTZ N, TÖRNBERG B, SJÖSTROM A, SWENSON D. Cancer incidence in Sweden 1959. Stockholm: National Board of Health, Cancer Registry 1962.

RIVERSON EA, ZÜLCH KJ. Pineal parenchimal tumours and germinomas (the problem of the so-called pinealomas). *Neurosurg Rev* 13:11,1979.

RODA JM, PEREZ-HIGUERAS A, OLIVER B, ALVAREZ MP, BLAZQUEZ MG. Pineal region meningiomas without dural attachment. *Surg Neurol* 17:147-151, 1982.

ROMIJN HJ. Parasympathetic innervation of the rabbit pineal gland. *Brain Res* 55:431-436,1973.

ROMIJN HJ. Structure and innervation of the pineal gland of the rabbit "Oryctolagus cuniculus" (L) I. *Z Zellforsch* 139:473-485,1973.

ROMIJN HJ. Structure and innervation of the pineal gland of the rabbit "Oryctolagus cuniculus" (L) III. An electron microscopic investigation of the innervation. *Cell Tissue Res* 57:25-51,1975.

ROMSHE CA, SOTOS JF. Intracranial human chorionic gonadotroping secreting tumor with precocious puberty. *J Pediatr* 86:250-252,1975.

RORSCHACH H. Zur Pathologie und Operabilität der Tumoren der Zirbeldrüse. *Bruns Beitr* 83:451-474,1913.

ROSS EJ, CHRISTIE SBM. Hybernatriemia. *Medicine* 48:441-173,1969.

ROSS GT, GOLDSTEIN DP, HERTZ R. Sequential use of methotrexate and actinomycin D in the treatment of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic diseases in women. *Am J Obstet Gynecol* 93: 223-229,1965. Citado por KAWAKAMI Y, YAMADA O TABUCHI K, OHMOTO T, NISHIMOTO A. Primary intracranial choriocarcinoma. *J Neurosurg* 53:369-374,1980.

ROTH WD. Metabolic and morphologic studies on the rat pineal organ during puberty. *Progr Brain Res* 10:552-562,1965.

ROWE V, PARR J. Pineal cells enhance choline-acetyltransferase activity in sympathetic neurons. *J Neurobiol* 11:547-556,1980.

ROZARIO R, ADELMAN L, PRAGER RJ, STEIN BM. Meningiomas of the pineal region and third ventricle. *Neurosurg* 5:489-495,1979.

RUBIN P, KRAMER S. Ectopic pinealoma: A radiocurable neuroendocrinologic entity. *Radiology* 85:512-523,1965.

RUBINSTEIN LJ. Tumors of the Central Nervous System. Atlas of Tumor Pathology, Series 2, Fascicle 6. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1972. pp: 269-284.

RUBINSTEIN LJ. Tumors of the Central Nervous System. (Suppl). Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC. 1982. pp:15-20.

RUBINSTEIN LJ, HERMAN MN. A light and electron-microscopic study of a temporal lobe ganglioglioma. *J Neurological Sciences* 16:27-48,1972.

RUBINSTEIN LJ, NORTHFIELD DWC. The medulloblastoma and the so-called "arachnoidal cerebellar sarcoma". A critical re-examination of a nosological problem. *Brain* 87:379-412,1964.

RUBINSTEIN LJ, OKAZAKI H. Gangliomatous differentiation in a pineocytoma. *J Pathol* 102:27-32,1970.

RUBINSTEIN LJ. The definition of the ependymoblastoma. *Arch Pathol* 90:35-45,1970.

RUBINSTEIN LJ. Tumors of the Central Nervous System. Atlas of Tumor Pathology, Series 2. Fascicle 6 Armed Forces institute of Pathology. Washington DC. 1972. pp 269-284.

RUOSLATHI E, SEPPÄLÄ M. Studies of carcino-fetal proteins III. Development of a radioimmunoassay for alpha-fetoprotein. Demonstration of alpha-fetoprotein in serum of healthy human adults. *Int J Cancer* 8:374-383, 1971.

RUSCALLEDA J, GUARDIA E, DOS SANTOS FM, CARVAJAL A. Dynamic study arachnoid cysts with metrizamide. *Neuroradiology* 20:185-189,1980.

RUSSELL DS, RUBINSTEIN LJ. Pathology of Tumors of the Nervous System. Edward Arnold (Ed) London, 1959.

RUSSELL DS, RUBINSTEIN LJ. Pathology of Tumours of the Nervous System. Edward Arnold (Ed) London. 1971.

RUSSELL DS, RUBINSTEIN LJ. Pathology of Tumours of the Nervous System. Edward Arnold (Ed) London. 1972.

RUSSELL DS, RUBINSTEIN LJ. Pathology of Tumours of the Nervous System. Edward Arnold (Ed). London 1977.

RUSSELL DS. The pinealoma: Its relationship to teratoma. J Pathol Bact. 56:145-150,1944.

RUSSELL WO, SACHS E. Pinealoma. A clinicopathologic study of seven cases with a review of the literature. Arch Pathol 35: 869-888, 1943.

SACHS E Jr, AVMAN N, FISHER RG. Meningiomas of the pineal region and posterior part of 3rd ventricle. J Neurosurg 19:325-331,1962.

SADUN AA, SCHAECHTER JD, SMITH LEH. A retinohypothalamic pathways in man: Light mediation of circadian rhythms. Brain Res 302:371-377,1984.

SAITO T, TANAKA R, KOUNO M, WASHIYAMA K, ABE S, KUMANISHI T. Tumor-infiltrating lymphocytes and histocompatibility antigens in primary intracranial germinomas. J Neurosurg 70:81-85,1989.

SAKATA K, YAMADA H, SAKAI N, HOSONO Y, KAWASAKO T, SASAOKA I. Extraneural metastasis of pineal tumor. Surg Neurol 3:49-54,1975.

SALAZAR OM, CASTRO-VITA H, BAKOS RS, FELDSTEIN ML, KELLER B, RUBIN P. Radiation therapy for tumors of the pineal region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5:491-499,1979.

SALLANON M, CLAUSTRAT B, TOURET M. Presence of melatonin in various cat brainstem nuclei determined by radioimmunoassay. Acta Endocrinol 101:161-165, 1982.

SALUS. 1913. Citado por PENDL G. The pathology of pineal region lesions. In: Pineal and Midbrain Lesions. PENDL G. (Ed) Springer Verlag, New York, 1985.

SAMBASIVAN M, NAYAR A. Epidermoid cyst of the pineal region. J Neurol Neurosurg Psychiat 37:1333-1335,1974.

SANDERS MD, BIRD AC. Supranuclear abnormalities of the vertical ocular motor system. *Trans Ophthalmol Soc UK* 90:433-450,1970.

SANO K. Diagnosis and treatment of tumors in the pineal region. *Acta Neurochir (Wien)* 34:153-157,1976.

SANO K. Intracranial Tumors: Its Pathology and Clinic. Tokio, Igaku-Shoin 1972. Citado por UEKI K, TANAKA R. Treatment and prognoses of pineal tumors. Experience of 110 cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 20:1-26,1980.

SANO K. Pineal region tumors. Problems in pathology and treatment. *Clin Neurosurg* 30:59-91,1983.

SANO K. Pinealoma in children. *Child's Brain* 2:67-72,1976.

SANO K. Treatment of tumors in the pineal and posterior third ventricular region. Paper read on the International Symposium on Surgery in and Around the Brain Stem and the Third Ventricle. Hanover 1985. Citado por ZÜLCH KJ. *Brain Tumors. Their Biology and Pathology*. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg 1986.

SANO K, MATSUTANI M. Pinealoma (germinoma) treated by direct surgery and postoperative irradiation. A long-term follow-up. *Child's Brain* 8:81-97,1981.

SCHÄFER y COLS. 1977. Citado por PENDL G. The pathology of pineal region lesions. In: *Pineal and Midbrain Lesions*. PENDL G. (Ed) Springer Verlag, New York, 1985.

SCHÄFER y COLS. 1979. Citado por PENDL G. The pathology of pineal region lesions. In: *Pineal and Midbrain Lesions*. PENDL G. (Ed) Springer Verlag, New York, 1985.

SCHARENBERG K, LISS L. The histologic structure of the human pineal body. *Prog Brain Res* 10:193-217,1965.

SCHEITAUER BW. Neuropathology of pineal region tumors. In: *Clinical Neurosurgery, Proceedings of the Congress of Neurological Surgeons*. New York, New York, Williams & Wilkins Baltimore 1984.

SCHMIDEK HH. Pineal tumors. Masson, New York. 1977.

SCHMIDEK HH. Surgical management of pineal region tumors. In: Pineal Tumors. SCHMIDEK HH. (Ed). New York: Masson 1977.

SCOVILLE WB, POPPEN JL. Intrapuduncular hemorrhage of the brain. Successful operative approach with evacuation of clot and a seven and one fourth year observation period. Arch Neurol Psychiat 61:688-694,1949.

SCULLY RE, GALDABINI JJ, Mc NEELY BV (Eds). Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 38) N Engl J Med 293:653-660,1975.

SCULLY RE, Mc NEELY BV (Eds). Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 41) N Engl J Med 291:837-843,1974.

SEGARRA JM, OJEMANN RJ. Convergence nystagmus. Neurology 11:883-893.1961.

SEVITT S, SCHORSTEIN J. A case of pineal cyst. Br Med J 2:490-491,1947.

SHIBASAKI T, TAKEDA F, KAWAFUCHI J. Extraneural metastases of malignant brain tumors through ventriculoperitoneal shunt. Neurosurgery (Tokio) 5:71-71,1977.

SHIBATA N, YAMAGUCHI T, HONGO S, KAWANO S. Extracranial metastases of intracranial malignant tumor. Report of a case. J Jap Soc Surg (Tokio) 73:380,1972.

SHINODA J, MIWA Y, SAKAI N, YAMADA H, SHIMA H, KATO K, TAKAHASHI M, SHIMOKAWA K. Immunohistochemical study of placental alkaline phosphatase in primary intracranial germ-cell tumors. J Neurosurg 63:733-739,1985.

SHINOMIYA Y, TOYA S, IWATA T, HOSADA Y. Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein in children with primary intracranial tumors. Child's Brain 5:450-458,1979.

SIEGAL T, PFEFFER MR, CATANE R, SULKES A, GOMORI MJ, FUKS Z: Successful chemotherapy of recurrent intracranial germinoma with spinal metastases. Neurology 33:631-633,1983.

SILMAN RE y COLS. Melatonin, the pineal gland and human puberty. *Nature* 282:301-303,1979. Citado por ERLICH SS, APUZZO LJ. The pineal gland: anatomy, physiology and clinical significance. *J Neurosurg* 63:321-341,1985.

SIMONNET H, THIEBLOT L, MELIK T. Influence de l'epiphyse sur l'ovarie de le jeune rate. *Ann Endocrinol Paris* 12:202-205,1951.

SIZONENKO PC, MOORE DC, PAUNIER L. Melatonin secretion in relation to sleep in epileptics. *Prog Brain Res* 52:549-551,1979.

SKLAR CA, CONTE FA, KAPLAN SL, GRAMBACH MM. Human chorionic gonadotropin-secreting pineal tumor. Relation to pathogenesis and sex limitation of sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 54:656-660,1981.

SMITH AR, KAPPERS JA. Effect of pinealectomy, gonadectomy, pCPA and pineal extracts on the rat parvocellular neurosecretory hypothalamic system. A fluorescence histochemical investigation. *Brain Res* 86:353-371,1975.

SMITH AR. Conditions influencing the serotonin and tryptophan metabolism in the epiphysis cerebri of the rabbit: A fluorescence histochemical, microchemical and electrophoretic study. Thesis Med Fac Univ Amsterdam, 1972.

SMITH JA, O'HARA J, SCHIFF AA. Altered diurnal serum melatonin rhythm in blind men. *Lancet* 2:933,1981.

SMITH JB, O'NEILL RT. Alpha-fetoprotein. Occurrence in germinal cell and liver malignancies. *Am J Med* 51:767-772,1971.

SMITH NJ, EL-MAHDI AM, CONSTABLE WC. Results of irradiation of tumors in the region of the pineal body. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 25:17-22,1976.

SMITH WT, HUGHES B, ERMOCILLA R. Chemodectoma of the pineal region with observations on the pineal body and chemoreceptor tissue. *J Pathol Bacteriol* 92:69-76,1966.

SMULDERS AP, WRIGHT EM. Role of choroid plexus in transport of melatonin between blood and brain. *Brain Res* 191:555-558, 1980.

SNYDER SH, ZWEIG M, AXELROD J, FISHER JE. Control of the circadian rhythm in serotonin content of the rat pineal gland. *Proc Nat Acad Sci USA* 53:301-305,1965.

SOAS JM. Contribution á l'étude anatomique et clinique des tératomes de l'épiphyse. *Minerva Neurochir* 10:1-19 1966.

SOLARSKI A, PANKE ES, PANKE TW. Craniopharyngioma in the pineal gland. *Arch Pathol Lab Med* 102:490-491,1978.

SPIEGEL EA, WYCIS HT, MARKS M, LEE AJ. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 106:349-350,1947.

STACHURA I, MENDELOW H. Endodermal sinus tumor originating in the region of the pineal gland. *Cancer* 45:2131-2137, 1980.

STEFANKO SZ, MANSCHOT WA. Pinealoblastoma with retinoblastomatous differentiation. *Brain* 102:321-332,1979.

STEIN BM. The suboccipital, supracerebellar approach to the pineal region. In: *Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors*. NEUWELT EA. (Ed). Williams & Wilkins. Baltimore 1984.

STEIN BM. Surgical therapy of benign pineal tumors. In: *Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors*. NEUWELT EA. (Ed). Williams & Wilkins. Baltimore 1984.

STEIN BM, FRASER RAR, TENNER MS. Tumors of the third ventricle in children. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 35:776-788,1972.

STEIN BM. The infratentorial supracerebellar approach to pineal lesions. *J Neurosurg* 35:197-202,1971.

STEIN BM, FETELL MR. Therapeutic modalities for pineal region tumors. In: *Clinical Neurosurgery. Proceedings of the Congress of Neurological Surgeons*. New York, New York, Williams & Wilkins, Baltimore, 1984.

STEINHEIL SO. Ueber einen fall von Varix aneurysmaticus im Bereich der Gehirngefäße. Inaugural dissertation, Würzburg, 1895. Cited by: Dandy WE. Arteriovenous aneurysm of the brain. *Arch Surg* 17:190-243,1928.

STOOKEY B, SCARFF J. Occlusion of the aqueduct of Sylvius by neoplastic and non-neoplastic processes with a rational surgical treatment for relief of the resultant obstructive hydrocephalus. *Bull Neurol Inst NY* 5:348-377,1936.

STOWELL RE, SACHS E, RUSSELL WO. Primary intracranial chorioepithelioma with metastases to the lungs. *Amer J Patho* 21:787-801,1945.

STRINGER SW. Diabetes insipidus associated with pinealoma transplant in the tuber cinereum. *Yale J Biol Med* 6:375-383,1934.

SUGDEN D. Psychopharmacological effects of melatonin in mouse and rat. *J Pharmacol Exp Ther* 227:587-591,1983.

SUGITA K, MATSUGA N, TAKAOKA Y. Stereotaxic exploration of para-third ventricle tumours. *Confin Neurol* 37:156-162,1975.

SUNG DI, HARISIADIS L, CHANG CH. Midline pineal tumors and suprasellar germinomas: Highly curable by irradiation. *Radiology*. 128:745-751,1978.

SUNG JH, MASTRI AR, SEGAL EL. Melanotic medulloblastoma of the cerebellum. *J Neurophthol Exp Neurol* 32:437-445,1973.

SUZUKI J, IWABUCHI T. Surgical removal of pineal tumors (pinealomas and teratomas). Experience in a series of 49 cases. *J Neurosurg* 23: 565-571,1965.

SUZUKI J, WADA I, KOWADA M. Clinical observations on tumors of the pineal region. *J Neurosurg* 19:441-445,1962.

SWANSON LW, COWAN WM. The efferent connections of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus. *J Comp Neurol* 160:1-12, 1975.

TABUCHI K, YAMADA O, NISHIMOTO A. The ultrastructure of pinealomas. *Acta Neuropathol (Berlin)* 24:117-127,1973.

TAKAKU A, MITA R, SUZUKI J. Intracranial teratoma in early infancy. *J Neurosurg* 38:265-268,1973.

TAKAKURA K. Intracranial germ cell tumors. Clinical Neurosurgery. Proceedings of the Congress of Neurological Surgeons. New York New York, Williams & Wilkins Baltimore ,1984.

TAKAKURA K. Nonsurgical pineal tumor therapy. The japanese experience. In: Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors. NEUWELT EA (Ed). Williams & Wilkins, Baltimore. London. 1984.

TAKEI Y, MIRRA SS, MILES ML. Primary intracranial yolk sac tumor: Report of the three cases and an ultrastructural study. J Neuropathol Exp Neurol 36:633 1977.

TAKEUCHI J, HANDA H, NAGATA I. Suprasellar germinoma. J Neurosurg 49:41-48,1978.

TAKEUCHI J, HANDA H, ODA Y, UCHIDA Y. Alpha-fetoprotein in intracranial malignant teratoma. Surg Neurol 12:400-404, 1979.

TAKEUCHI J, MORI K, MORITAKE K, TANI F, WAGA S, HANDA H. Teratomas in the suprasellar region: Report of 5 cases. Surg Neurol 3:247-255. 1975.

TAMURA H, KURY G, SUZUKI K. Intracranial teratomas in fetal life and infancy. Obstet Gynecol 27:134-141,1966.

TAN CH, KHOO JCM. Melatonin concentrations in human serum, ventricular and lumbar cerebrospinal fluids as an index of the secretory pathway of the pineal gland. Hormone Res 14:224-233, 1981.

TANDLER J, RANZI E. Chirurgische Anatomie und Operationstechnik des Zentralnervensystems. In: Die Chirurgie. Kirschner M, Normann O. Eds. Springer Verlag. Berlin. 1920.

TANI E, IKEDA K, KUDO S, YAMAGATA S, NISHIURA M, HIGASHI N. Specialized intercellular junctions in human intracranial germinomas. Acta Neuropathol 27:139-151,1974.

TAPP E. The pineal gland in malignancy. In: The Pineal Gland.Vol 3 REITER RJ. (Ed) Boca Raton, Fla:CRC Press 1981. pp:171-188.

TAVCAR D, ROBBY SJ, CHAPMAN P. Endodermal sinus tumor of the pineal region. Cancer 45:2646-2651,1980.

TEILUM G. Classification of endodermal sinus tumor (mesoblastoma vitellinum) and so-called embryonal carcinoma of the ovary. *Acta Path Microbiol Scand* 64:407-429,1965.

TEILUM G. Endodermal sinus tumors of the ovary and testis. Comparative morphogenesis of the so-called mesonephroma ovarii (Schiller) and extraembryonic (yolk sac allantoic) structures of the rat's placenta. *Cancer* 12:1092-1105,1959.

TEILUM G. Special Tumors of Ovary and Testis and Related Extragonadal Lesions; Comparative Pathology and Histological Identification. Philadelphia and Toronto: Lippincott JB. Co. Copenhagen: Munksgaard 1971.

TETSUO M, POTH M, MARKEY SP. Melatonin metabolita excretion during childhood and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 55:311-313,1982.

THIEBLOT L, BLAISE S. Influence de la glande pinéale sur les gonades. *Ann Endocrinol Paris* 24:270-286, 1963.

THIEBLOT L, MENINGOT M. Acquisitions récentes sur le facteur antogonadotrope de la glande pinéale. *J Neuro-Visc Rel (suppl)* X:153-159,1971.

THIEBLOT L. Physiology of the pineal body. *Progr Brain Res* 10:479-488, 1965.

TOD PA, PORTER AJ, JAMIESON KG. Pineal tumors. *AM J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 120:19-26,1974.

TOMPKINS VN, HAYMAKER W, CAMPBELL EH. Metastatic pineal tumors. A clinicopathologic report of two cases. *J Neurosurg* 7:159-168,1950.

TOMPKINS VN, HAYMAKER W, CAMPBELL EH. Metastatic pineal tumors. A clinicopathological report of two cases. *J Neurosurg* 7:159-168,1950.

TORKILDSEN A. Should extirpation be attempted in cases of neoplasm in or near the third ventricle of the brain?. Experiences with a palliative method. *J Neurosurg* 5:249-275,1948.

TROJANOWSKI JQ, TASCOS NA, RORKE LR. Malignant pineocytoma with prominent papillary features. *Cancer* 50:1789-1793,1982.

TSO MOM, FINE BS, ZIMMERMAN LE. The nature of retinoblastoma .II. Photoreceptor differentiation: An electron microscopic study. *Am J Ophthalmol* 69:350-359,1970.

TSO MOM, ZIMMERMAN LE, FINE BS. The nature of retinoblastoma.I. Photoreceptor differentiation. A clinical and histopathologic study. *Am J Ophthalmol* 69:339-349,1970.

TURKEWITSCH N. Eigentümlichkeiten in der Entwicklung des Epiphysengebiets des kaninchens (*Lepus cuniculus* L). *Gegenbauers Morphol Jb* 79:634-649,1937.

TYTUS JS. Differentiation of tumors arising in area of the posterior third ventricle. *Neurology (Minneap)* 10:654-657,1960.

UCHIDA T, SHIMODA T, MIYATA H. Immunoperoxidase study of alkaline phosphatase in testicular tumor. *Cancer* 48:1455-1462,1981.

UEKI K, TANAKA R. Treatment and prognoses of pineal tumors. Experience of 110 cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 20:1-26,1980.

UEKI K. Diagnosis and treatment of the intracranial tumors. Proceedings of the 16th General Assembly of the Japan Medical Congress. 3:183-187,1963. Citado por UEKI K, TANAKA R. Treatment and prognoses of pineal tumors. Experience of 110 cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 20:1-26,1980.

UEMURA S. Zur normalen und pathologischen Anatomie der Glandula pinealis des Menschen und einiger Haustiere. *Frankf Z Pathol* 20:455-456,1917.

VACAS MI, CARDINALI DP. Diurnal changes in melatonin binding sites of hamster and rat brains. Correlations with neuroendocrine responsiveness to melatonin. *Neurosci Lett* 15:259-263,1978.

VAITUKAITIS JL. Immunologic and physical characterization of human chorionic gonadotropin (HCG) secreted by tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 37:505-514,1973.

Van HASSELT JA. Tumor glandulae pinealis, sive epiphysis cerebri. Ned Tijdschr Geneesk 1:1271,1913.

Van WAGENEN WP. A surgical approach for the removal of certain pineal tumors. Surg Gyn Obst 53: 316-220,1931.

VAQUERO J, CARRILLO R, CABEZUDO J, LEUNDA G, VILLORIA F, BRAVO G. Cavernous angiomas of the pineal region. Report of two cases. J Neurosurg 53:833-835,1980.

VAQUERO J, CARRILLO R, CABEZUDO JM, NOMBELA L, BRAVO G. Arachnoid cysts of the posterior fossa. Surg Neurol 16:117-121,1981.

VAQUERO J, COCA S, OYA S, MARTINEZ R, RAMIRO J, SALAZAR FG. Presence and significance of NK-cells in glioblastomas. J Neurosurg 70:728-731,1989.

VAQUERO J, LEUNDA G, MARTINEZ R, BRAVO G. Cavernomas of the brain. Neurosurgery 12:208-210,1983.

VAQUERO J, MARTINEZ R, ESCANDON J, BRAVO G. Symptomatic glial cysts of the pineal gland. Surg Neurol 30:468-470,1988.

VAQUERO J, SALAZAR J, MARTINEZ R, MARTINEZ P, BRAVO G. Cavernomas of the Central Nervous System: Clinical syndromes, CT-scan diagnosis, and prognosis after surgical treatment in 25 cases. Acta Neurochir (Wien) 85:29-33,1987.

VAQUERO J. Neurología Quirúrgica. Editorial Alpe. Madrid, 1988. pp:241-255.

VARAKIS J, ZU RHEIN GM. Experimental pineocytoma of the Syrian hamster induced by a human papovirus (JC). A light and electron microscopic study. Acta Neuropathol (Berlin) 35:243-264,1976.

VASTINE JH, KINNEY KK. The pineal shadow as an aid in the localization of brain tumors. Am J Roentgenol 17:320-324,1927.

VENTUREYRA ECG. Pineal region. Surgical management of tumors and vascular malformations. Surg Neurol 16:77-84,1981.

VESALIO. Citado por BARDASANO R. En: La glándula pineal. Blume Ed. Madrid, 1978.

VIVIEN-ROELS B. Etude structurale et ultrastructurale de l'épiphyse d'un reptile: *Pseudemys scripta elegans*. Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie 94:352-390,1969.

VIVIEN-ROELS B. Ultrastructure, innervation and function of the pineal organ of *Chelonia*. Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie 104:429-448,1970.

VOLLRATH L, SEMM P, GAMMEL G. Sleep induction by intranasal application of melatonin. In: Melatonin: Current Status and Perspectives. Birau N. Schloot W (Ed) .New York Pergamon Press 1981. pp:327-329.

Von FRANKL-HOCHWART L. Über Diagnose der Zirbeldrüsentumoren. Dtsch Z Nervenheilk 37: 455-465,1909.

VRIEND J, GIBBS FP. Coincidence of counter-antigonadal and counter-antithyroid action of melatonin administration via the drinking water in male golden hamsters. Life Sci 34:617-623,1984.

WAGA S, HANDA H, YAMASHITA J. Intracranial germinomas: Treatment and results. Surg Neurol 11:167-172,1979.

WAINBRIGHT SD. Role of the pineal gland in the vertebrate master biological clock. In: The Pineal Gland. REITER RJ. Ed. Boca Raton Fla: CRC Press 1981. pp: 53-79.

WALDBAUR H, GOTTSCHALDT M, SCHMIDT H, NEUHÄUSER G. Medulloblastom des Kleinhirns und Pineoblastom bei eineiigen Zwillingen. Klinische Pädiatrie 188:366-371,1976.

WALDMANN TA, Mc INTIRE KR. Serum-alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia-telangectasia. Lancet 2:1112-1115. 1972.

WALSH FB, HOYT WF. Clinical Neuro-ophthalmology. Williams & Wilkins. Baltimore. 1969.

WALTON K. Teratomas of the pineal region and their relationship to pinealomas. J Pathol Bacteriol 61:11-21,1949.

WARA WM, FELLOWS CF, SHELINE GE, WILSON CHB, TOWNSEND JJ. Radiation therapy for tumors and suprasellar germinomas. Radiology 124:221-223,1977.

WARA WM, JENKIN RDT, EVANS A, ERTEL I, HITTJE R, ORTEGA J, WILSON CH B, HAMMOND D. Tumors of the pineal and suprasellar region: Childrens cancer study group. Treatment results 1960-1975. *Cancer* 43:698-701,1979.

WARA WM, SHELINE GE. Radiation therapy of malignant brain tumors. *Clin Neurosurg* 25:397-402,1978.

WARD A, SPURLING RG. Conservative treatment of third ventricle tumors. *J Neurosurg* 5:424-430,1948.

WARTENBERG H. The mammalian pineal organ: Electron microscopic studies on the fine structure of pinealocytes, glial cells and on the perivascular compartment. *Z Zellforsch* 86:74-97,1968.

WEBER. 1974. Citado por PENDL G. The pathology of pineal region lesions. In: *Pineal and Midbrain Lesions*. PENDL G. (Ed) Springer Verlag, New York, 1985.

WEBER P, SHEPARD KV, VIJAYAKUMAR S. Metastases to pineal gland. Case report. *Cancer* 63:164-165,1989.

WEIGERT C. Zur Lehre von den Tumoren der Hirnanhänge.1, Teratom der Zirbeldrüse. *Virchows Arch* 65:212-219,1875.

WEINBERG V, D'ELETTO RD, WEITZMAN ED, ERLICH S, HOLLANDER CHS. Circulating melatonin in man: Episodic secretion through the light-dark cycle. *J Clin Endocrinol Metabol* 48:114-118,1979.

WEINBERGEN LM, GRANT FC. Precocious puberty and tumors of the hypothalamus. Report of a case and review of the literature, with a pathophysiological explanation of the precocious syndrome. *Arch Int Med* 67:762-792,1941.

WEITZMAN ED, WEINBERG V, D'ELETTO R, LYNCH H, WURTMAN RJ, CZEISLER CH, ERLICH S. Studies on the 24 hour rhythm of the melatonin in man. *J Neural Transm (Suppl)* 13:325-337,1978.

WETTERBERG L, ARENDT J, PAUNIER L, SIZONENKO PC, Van DONSELAAR W, HEYDEN T. Human serum melatonin changes during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metabol* 42: 185-188,1976.

WETTERBERG L. Clinical importance of melatonin. *Prog Brain Res* 52:539-547,1979.

WETTERBERG L. Melatonin as a cronobiological marker in health and disease. In: *The Pineal Gland and its Endocrine Role*. AXELROD J, FRASCHINI F, VELO GP. (Eds) .New York: Plenum Press 1983. pp:575-587.

WHITTLE IR, ALLSOP JL, BESSER M. Tuberculoma mimicking a pinealoma. *J Neurosurg* 59:875-878,1983.

WILLIAMS C. Current dilemmas in the management of non-seminomatous germ cell tumors of the testis. *Cancer Treat Rev* 4:275-297,1977.

WILLIS RA. Teratomas. *Atlas of Tumor Pathology. First Series. Fascicle 9* Armed Forces Institute of Pathology. Washington 1951.

WILSON ER, TAKEI K, BIKOFF WT, O'BRIEN MS, TINDALL GT, BOEHM WM. Abdominal metastase of primary intracranial yolk sac tumors through ventriculoperitoneal shunts: report of three cases. *Neurosurgery* 5:356-364,1979.

WILSON SA. Ectopia pupillae in certain mesencephalic lesions. *Brain* 29:524-536,1906.

WIRTH W. Über sexuelle Frühreife. *Z Konstitutionslehre* 15:477-491,1929.

WOLF A, COWEN D, STEWART WB. Glioblastoma with extraneural metastases by way of ventriculopleural anastomosis. *Trans Am Neurol Assoc* 79:140-142,1954.

WOLLNER N, EXELBY PR, WOODRUFF JM, CHAM WC, MURPHY ML, LEWIS JL Jr. Malignant ovarian tumors in childhood: prognosis in relation to initial therapy. *Cancer* 37:1953-1964,1976.

WOOD JH, ZIMMERMAN RA, BRUCE DA, BILANIUK LT, NORRIS DG, SCHUT L. Assessment and management of pineal-region and related tumors. *Surg Neurol* 16:192-210,1981.

WURTMAN RJ, ALTSCHULE MD, HOLMGREN U. Effects of pinealectomy and of a bovine pineal extracts in rats. *Amer J Physiol* 197:108-110,1959.

WURTMAN RJ, AXELROD J, KELLY DE. The Pineal. New York Academic Press 1968

WURTMAN RJ, AXELROD J, PHILLIPS LS. Melatonin synthesis in the pineal gland: Control by light. *Science* 142:1071-1073,1963.

WURTMAN RJ, AXELROD J, TOCE R. Demonstration of hidroxyindole-O-methyltransferase, melatonin and serotonin in a metastatic parenchymatous pinealoma. *Nature* 204:1323-1324,1964.

WURTMAN RJ, AXELROD J. The formation, metabolism and physiologic effects of melatonin in mammals. *Progr Brain Res* 10:520-528,1965.

WURTMAN RJ, AXELROD J. The pineal gland. *Sci Am* 213:50-60, 1965.

WURTMAN RJ, CHU EW. Melatonin, a pineal substance: effect on the rat ovary. *Science* 141:277-278,1963.

WURTMAN RJ, KAMMER H. Melatonin synthesis by an ectopic pinealoma. *N Engl J Med* 274:1233-1237,1966.

WURTMAN RJ, MOSKOWITZ MA. The pineal organ (first of two parts). *N Engl J Med* 296:1329-1333,1977.

WURTMAN RJ, ROTH W, ALTSCHULE MD, WURTMAN JJ. Interactions of the pineal organ and exposure to continuous light on organ weights of female rats. *Acta Endocrinol* 36:617-624,1961.

YAMAGAMI T, HANDA H, YAMASHITA J, OKUMURA T, PAINE J, HACHARA H, FURUKAWA F. An immunohistochemical study of intracranial germ cell tumours. *Acta Neurochir (Wien)*86:33-41,1987.

YOSHIKI T, ITOH T, SHIRAI T, NORO T, TOMINO Y, HAMAJIMA I, TAKEDA T. Primary intracranial yolk sac tumor. Immunofluorescent demonstration of alpha-fetoprotein synthesis. *Cancer* 37:2343-2348,1976.

YOUNG IM, SILMAN RE. Pineal methoxyindoles in the human. In: The Pineal Gland. Vol3. REITER RJ (Ed). Boca Raton Fla. CRC Press 1981. pp:189-218.

ZAAIJER JH. Über die Behandlung von metastatischen Tumoren. Zentralbl Neurochir 3:7-12,1938.

ZEITLIN H. Tumors in the region of the pineal body. A clinicopathologic report of three cases. Arch Neurol 34:567-586,1935.

ZIMMERMAN BL, TSO MOM. Morphologic evidence of photoreceptor differentiation of pinealocytes in the neonatal rat. J Cell Biol 66:60-75,1975.

ZIMMERMAN RA, RA, BILANIUK LT, WOOD JH, BRUCE DA, SCHUT L. Computed tomography of pineal, parapineal and histologically related tumors. Radiology 137:669-677,1980.

ZIMMERMAN HM. Introduction to tumors of the central nervous system. In: Pathology of the Nervous System. Vol 2. Minckler J. (Ed) New York 1971.

ZONDEK H, KAATZ A, UNGER H. Precocious puberty and chorioepithelioma of the pineal gland with report of a case. J Endocrinol 10:12-16,1953.

ZÜLCH KJ. Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste. In: Handbuch der Neurochirurgie. Vol 3. OLIVECRONA H, TÖNNIS W. Springer. Berlin 1956.

ZÜLCH KJ. Brain tumors. Their Biology and Pathology. Springer-Verlag, New York. 1957.

ZÜLCH KJ. Brain Tumors. Their Biology and Pathology. Springer-Verlag, New York. 1965.

ZÜLCH KJ. Brain Tumors. Their Biology and Pathology. Springer-Verlag Berlin 1986.

ZÜLCH KJ. The present state of the classification of intracranial tumors and its value for the neurosurgeon. Zbl Neurochir 17:295-301,1957.
